FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

46

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DU DELIRIUM TREMENS

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille

Le 9 Mai 1960
par

Roger-Albert ODER
Né à MARSEILLE, le 1er avril 1933
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Sérologie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur BRAHIC, *Président.*
MM.
le Professeur PAILLAS
le Professeur Agrégé MOUREN
le Professeur Agrégé TAMALET

Assesseurs.

Imprimerie DE MARCHI
22, Ch. St-Jean-du-Désert
MARSEILLE

1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547027_0032

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : G. MORIN — *Assesseur* : J. DELPHAUT

Secrétaire principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire* : Mlle PERRIN

Secrétaire principal honoraire : J. COMTE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

Professeurs

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	De VERNEJOUL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique d'Urologie	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du travail	MOSINGER

Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

Professeurs sans chaire

M. ROUX — M. MOURGUE

Maîtres de conférences agrégés

MM. BERNARD P.
BOURRET
CORRIOL
CRISTAL
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des maladies du système nerveux	M. BOUDOURESQUE
Clinique de Stomatologie	M. LACHARD
Médecine légale	M. GRAS A.

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MERE, A MON PERE

En témoignage de ***mon affection et*** *de ma reconnaissance.*

A MA FEMME

Ton amour m'est ***le plus précieux.***

A MARIE-AGNES

A MON FRERE
l'Abbé JEAN ODER

A MES BEAUX-PARENTS

A Monsieur JOSEPH MINETTO

A MES TANTES, A MES ONCLES

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A mon Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur BRAHIC

Vous avez bien voulu nous inspirer ce sujet. Vos conseils judicieux nous ont permis de réaliser cette Thèse. Votre conduite au lit du malade, votre pondération, votre grande expérience clinique et votre érudition, réalisent de façon éloquente la synthèse entre la clinique et le laboratoire.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre dévouement respectueux.

A Monsieur le Professeur PAILLAS

De deux séjours dans votre service, nous gardons le meilleur souvenir. Nous y avons fait nos premiers pas d'externe. Votre sens clinique et pédagogique nous ont été des plus profitables.

Nous ne saurons jamais assez vous exprimer notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé MOUREN

Votre accueil bienveillant nous a été très agréable. Qu'il nous soit permis de vous en remercier.

A Monsieur le Professeur Agrégé TAMALET

En témoignage de notre respectueuse gratitude pour l'enseignement que nous avons reçu en cours d'études, spécialement au cours du Certificat de Sérologie.

A mes Maîtres des Hôpitaux :

Messieurs les Docteurs PAILLAS,
HAWTHORN,
CALAS,
De VERNEJOUL,
GIRAUD,
BRAHIC,

dont j'ai été ***l'externe.***

A TOUS MES CAMARADES

INTRODUCTION

Les nombreuses publications parues ces dernières années sur le delirium tremens montrent le souci constant et l'effort des thérapeutes pour arriver à améliorer le pronostic sombre d'un épisode aigu de l'alcoolisme chronique. La recrudescence du delirium tremens devient alarmante et pose le problème dans le cadre général de la lutte antialcoolique, et dans la prévention de ce grand fléau social.

Notre propos est plus limité. Nous voulons seulement nous attacher à l'étude de cet épisode aigu, et en tirer les conséquences pratiques du point de vue clinique et thérapeutique.

Les descriptions cliniques sont variables selon les auteurs. Nous pensons que le diagnostic doit toujours se poser devant les symptômes classiques : délire aigu, hallucinations, tremblement généralisé et température. Il existe d'autres signes fréquents et de grande valeur lorsqu'on les rencontre, comme la sitiophobie. Il en est de secondaires, qui tiennent plus à d'autres manifestations de l'éthylisme chronique qu'au delirium lui-même.

Depuis quelques années, les recherches biologiques ont mis à jour un syndrome intéressant basé essentiellement sur la déshydratation, qui est plus vraisemblablement, comme nous le verrons, à la suite des travaux de Coirault et Laborit, une déshydratation extra-cellulaire, avec hyperhydratation intracellulaire.

La multiplicité des thérapeutiques proposées laisse entrevoir que les résultats sont encore décevants, malgré les gros progrès réalisés le jour de l'utilisation du Largactil, puis de l'association : Largactil, Phénergan, Cortisone, vitaminothérapie B. Depuis d'autres produits ont été essayés. La plupart ont des effets spectaculaires, mais semblent plus délicats à manier et n'apportent pas de résultats nettement supérieurs à ceux de la lyse intra-veineuse.

Enfin, les données pathogéniques établissent un mécanisme essentiellement diencéphalique, mais le mécanisme intime de déclenchement de la crise reste encore inconnu.

RAPPEL CLINIQUE

Le delirium tremens est actuellement une entité clinique bien définie. Délire alcoolique aigu, accompagné d'agitation et de tremblements, manifestation la plus impressionnante des psychopathies alcooliques, il ne doit pas être confondu avec les délires alcooliques sub-aigus.

Nous envisagerons successivement : le délire confuso-onirique, les troubles psycho-moteurs, les signes généraux qui ont une très grande importance pour le diagnostic et pour le pronostic, et les signes neurologiques accessoires, ainsi que les signes d'atteinte hépatique toujours présents chez ces malades.

1° LE DÉLIRE CONFUSO-ONIRIQUE

Il est constant dans les tableaux typiques mais variable d'un sujet à l'autre, selon l'état psychique de l'individu.

La confusion mentale est à type de désorientation temporo-spatiale et l'onirisme fait d'hallucinations visuelles. Ces hallucinations effrayent et excitent le malade. Elles expliquent les fugues, assez fréquentes, et l'agitation. L'onirisme est variable d'un sujet à l'autre. Comme le dit Hainaut dans sa thèse : « Il semble fortement teinter de la structure psychologique propre à chaque sujet » et « il est intéressant de constater que dans cet orage neuro-végétatif le caractère et l'habitus psychique gardent encore une possibilité d'expression. »

2° LES TROUBLES PSYCHO-MOTEURS

Ils sont toujours présents, et un des éléments les plus importants du diagnostic. Les tremblements sont généralisés. Ils intéressent les muscles même pendant le sommeil. Déjà Magnan, au siècle dernier, disait : « Il faut appliquer les mains sur le corps, et sentir ainsi les cris de souffrance de la moelle. » Le mâchonnement, la succion, l'agrippement sont dissociés ou globaux. L'intriquement de tremblement péribuccal et lingual et la parésie des lèvres supérieures entraînent une dysarthrie. Le discours de ces sujets est nasonné, « empêtré ».

Ces troubles de la parole, sous l'influence des divers traitements, disparaissent les plus tardivement, ainsi que le tremblement, alors que l'agitation motrice régresse plus vite, bien que lentement, avec les neuroleptiques, de façon spectaculaire et brutale avec le Viadril.

3° LES SIGNES GÉNÉRAUX

L'insomnie est constante, la température à 37°5-38°5 au début s'élève rapidement à 39°-40° les jours suivants. Ce signe a une très grande valeur pour poser le diagnostic et juger de l'évolution ultérieure. Les malades qui meurent de leur delirium tremens le font toujours dans l'hyperthermie, qui s'élève à 40-42° à la phase terminale. A moins que le malade meure d'une défaillance cardiaque ou de complication hémorragique, on peut dire que le pronostic suit la température. Cette hyperthermie terminale se retrouve chez les malades hibernés.

Dans les formes favorables, la température s'atténue progressivement, mais peut rester oscillante pendant quelques temps. L'hibernation réalise une hypothermie à 36°-36°5, ou ramène la température à la normale selon les cas. Cependant chez tous nos malades, après diminution ou arrêt de la lyse, cette fièvre oscillante apparaît et persiste durant toute la convalescence.

Une fièvre se dissipant en vingt-quatre heures ne doit pas faire parler de delirium tremens pour Coirault et collaborateurs. De même, pour ces auteurs, une température atteignant d'emblée 40-41° est en faveur d'un délire alcoolique aigu que confirme l'hyperazotémie.

La tension artérielle et le cœur devront être surveillés de près. L'éthylique a une tension artérielle basse, le plus souvent aux environs de 10 cm d'eau. Elle n'est pas modifiée ou subit peu de modifications au cours du delirium tremens. Sa surveillance est nécessaire. Elle sera rigoureuse lorsque le malade est traité par hibernation, viadril, et surtout par la réserpine qui entraîne plus facilement un collapsus.

La déshydratation se manifeste par une langue sèche, épaissie, fendillée, classique « langue de perroquet », que vient encore aggraver la sudation très importante et la polypnée.

La diurèse est le plus souvent normale, parfois même abondante. La déshydratation intéresse-t-elle tous les espaces hydriques ? Pour Laborit, Coirault et collaborateurs, les malades atteints de delirium tremens présentent une sitiophobie manifeste et tout semble se passer comme s'il y avait une déperdition hydrique des espaces extra-cellulaires ; mais il est vraisemblable qu'il y a surtout une hyperhydratation intra-cellulaire. Les travaux de ces auteurs sur la recherche et le dosage des ions minéraux dans le sérum et les urines ont montré la possibilité de cette hypothèse. Malheureusement les techniques de mesure de ces espaces hydriques sont très difficiles à réaliser chez ces malades.

Pour G. Baudin, A. Lauras, M. Lanièce et H. Krebs, la déshydratation est, au contraire, globale. Ces auteurs en arrivent à cette conclusion, après avoir effectué la recherche et le dosage des ions minéraux dans le sérum et les urines, comme les précédents.

Chez nos malades, il semble qu'il y ait le plus souvent, selon l'hypothèse de Coirault et Laborit, une hyperhydratation cellulaire, bien que la sitiophobie ne soit pas très évidente. Les malades n'éprouvent pas un besoin impérieux de boire, mais ne refusent pas la boisson. Quoi qu'il en soit, la réhydratation aura toujours un effet favorable sur l'évolution ultérieure de la maladie.

4° LES SIGNES NEUROLOGIQUES

Ils sont très inconstants et variables. Les réflexes peuvent être absents ou exagérés. Le réflexe cutané plantaire est toujours en flexion. Parfois il existe une légère hypertonie au niveau d'un segment de membre. On observe souvent une atteinte polynévritique associée avec réflexes abolis, douleur à la pression des masses musculaires et atrophie musculaire plus ou moins importante.

5° L'ATTEINTE HÉPATIQUE

Elle est de règle ; le témoin en est une hépatomégalie quasi-constante.

EXAMENS PARACLINIQUES

Les examens paracliniques ne montrent rien d'électif au delirium tremens et semblent communs à d'autres états témoignant d'une atteinte diencéphalique.

— Le fond d'œil n'a pas été effectué chez nos malades. Il est cause d'excitation, et son intérêt semble limité chez des sujets qu'il convient de soigner dans une demi-obscurité et dans une atmosphère calme.

Delmas-Marsalet, dès 1942, a attiré l'attention sur le flou papillaire témoin de l'œdème cérébral. Il le retrouve dans 60 % des cas. Pour de nombreux auteurs il est moins fréquent, jusqu'à 6 % seulement. Ce signe est peu caractéristique, donc de faible valeur. Le plus souvent le fond d'œil est normal.

— L'azotémie était toujours élevée pour les anciens auteurs. Actuellement, au contraire, tout le monde est d'accord pour admettre qu'elle est le plus souvent normale, et souvent abaissée, ce qui ne doit pas nous surprendre lorsque l'atteinte hépatique est assez avancée. L'azotémie permet de différencier le delirium tremens des délires aigus où elle est élevée. Dans le delirium tremens, elle peut s'élever secondairement ou, rarement, être assez importante dès le début. C'est alors un signe de complication ou de gravité. Dans la période pré-mortem, elle s'élève souvent au-dessus de 1 gramme.

Chez nos malades : sur 17 cas, 15 fois l'azotémie était normale ou basse ; dans 1 cas elle était d'emblée à 1 gramme chez un delirium suraigu et dans un cas à 0,60 dès le début. Dans les 15 premiers cas, 3 fois elle s'est élevée jusqu'à 0,60 g par litre au décours de la maladie et une fois à 0,85 g à la période pré-mortelle.

— Les protides totaux ne présentent pas d'effondrement, malgré la mauvaise alimentation de ces malades et l'arrêt de nutrition au cours de la crise. Malgré ce, tous ces sujets présentent une fonte généralisée et importante, qui doit se manifester vraisemblablement aux dépens des graisses de réserve. Ultérieurement, la protidémie s'abaisse de façon plus ou moins évidente au cours de la convalescence. Ce catabolisme protidique est très exagéré par le viadril dès son administration.

— Le taux de prothrombine est en rapport avec l'atteinte hépatique. Lorsqu'il est abaissé, il faut toujours craindre une issue fatale par hémorragie. Dans ces cas, il est indiqué d'adjoindre de la vitamine K_1 au traitement.

— Les tests hépatiques sont très variables. Mac Lagan, Hanger, cholestérol total, cholestérol estérifié n'ont aucun rapport direct avec le delirium tremens mais témoignent de l'atteinte hépatique.

Dans une observation, nous avons trouvé un Mac Lagan à 70° Vernes et un Hanger +++, témoignant plus d'une hépatite que d'un processus cirrhotique.

— Coirault, Laborit et collaborateurs ont étudié le Δ cryoscopique du plasma chez ces malades. Le point de congélation normal de — 0°55 est ici aux environs de — 0°532 montrant une hypotonie plasmatique. Pour ces auteurs, cette recherche a un grand intérêt pathogénique. L'hypotonie témoigne d'une déshydratation du secteur plasmatique, mais il reste toujours à savoir si cette déshydratation se manifeste aux dépens des divers secteurs hydriques, ou si, au contraire, il y a une déshydratation extra-cellulaire avec hyperhydratation cellulaire. Nous allons voir que l'étude de l'ionogramme sanguin et de l'ionogramme urinaire confirme cette dernière hypothèse.

— Les ions minéraux :

— La réserve alcaline de nos malades est légèrement abaissée, au maximum jusqu'à 10 volumes. Le plus souvent, cependant, elle se situe aux environs de 50-56 volumes de CO_2.

Pour les auteurs du Val-de-Grâce, la diminution serait parallèle à la kaliémie, et il y aurait une baisse plus importante au fur et à mesure de l'aggravation.

— La natrémie s'abaisse en cours de traitement. En effet, le syndrome biologique paraît être le plus souvent secondaire. Chez un de nos malades, avant tout début de traitement, nous avons trouvé un taux de 148 meq. Dans tous les cas, après début du traitement, on a une hyponatrémie. Il est donc possible que cet abaissement soit influencé par l'apport liquidien intraveineux, et par le fait qu'au cours des premiers jours de la crise les malades ne sont pas alimentés.

Quoi qu'il en soit, même secondaire, cette hyponatrémie témoigne d'un passage de l'ion sodium dans la cellule. Un fait thérapeutique bien connu de tous les auteurs appuie cette façon de voir : le sérum bicarbonaté qu'on peut avoir tendance à prescrire, pour corriger la chute de la R.A. aggrave ces malades. L'alcalose favorise l'entrée de l'ion potassium dans la cellule, contribuant ainsi à l'hyperhydratation cellulaire. Il faudra donc lutter contre l'acidose par la vitamine B qui, par décarboxylation, lutte contre les perturbations du catabolisme de l'alcool, qui se fait anormalement vers les métabolites acides (acide pyruvique et ses dérivés).

— La chlorémie, variable d'un sujet à l'autre, passe facilement chez un même malade d'une légère hypochlorémie à une légère hyperchlorémie sans variations importantes du tableau clinique. D'ailleurs les avis sont très partagés. Cohn et Smith d'une part, Coirault et Laborit d'autre part notent une légère hypochlorémie. Par contre, Marchand et Delmas-Marsalet une hyperchlorémie. Hainaut a mis en évidence une légère augmentation du rapport chlore globulaire/chlore plasmatique, donc une légère diminution du chlore plasmatique dans des limites restreintes.

— La kaliémie est abaissée. Sauf dans deux observations, nous avons toujours trouvé une hypokaliémie chez nos malades. Au cours de la crise, elle a toujours tendance à diminuer, pour revenir lentement à la normale pendant la convalescence. Cette hypokaliémie s'accompagne généralement d'une baisse du potassium urinaire. Tout se passe comme s'il y avait une rétention de l'ion potassium au niveau de la cellule. Coirault et Laborit ont essayé, à titre expérimental, de rétablir ce déficit plasmatique en potassium en donnant du chlorure de potassium à certains de leurs malades. Ils ont constaté une augmentation légère de l'élimination urinaire du potassium et un accroissement lent de la kaliémie. Ils en concluent que la surcharge cellulaire en potassium a augmenté, donnant une aggravation clinique certaine, parfois dramatique.

— Le magnésium serait bas pour la majorité des auteurs. La magnésinémie normale à 20 mg par litre pourrait descendre jusqu'à 14 mg. Delmas-Marsalet avait souligné depuis longtemps l'intérêt de donner du sulfate de magnésie intra-veineux dans un but anti-œdémateux cérébral. Pour les auteurs du Val-de-Grâce, cette thérapeutique aurait surtout l'avantage de corriger la magnésinémie et de ramener son taux à la normale.

— L'ionogramme urinaire montre un abaissement de l'élimination des ions potassium, sodium et chlore. La rétention sodée est très importante, l'élimination du potassium est moins diminuée comparativement.

— Les autres examens :

La vitesse de sédimentation des hématies est souvent accélérée et témoigne de l'atteinte infectieuse associée.

— L'albumine dans les urines a une grande importance pour la conduite du traitement et pour poser le pronostic. On en retrouve souvent des traces. Des doses plus élevées sont d'un mauvais pronostic. Dans ces cas, l'élimination des drogues perfusées est très diminuée : il faudra en tenir compte dans la conduite du traitement.

Le sucre, l'acétone, les sels et pigments biliaires, l'urobiline sont retrouvés ou non de façon variable dans les urines.

— Le test de Thorn pratiqué par Hainaut chez deux malades, montre une baisse des éosinophiles. C'est pourquoi il est plus intéressant d'employer la cortisone plutôt que l'A.C.T.H. au début du traitement. Cependant, nous rappellerons qu'après des doses importantes de cortisone, il est indiqué de donner un peu d'A.C.T.H. pour stimuler les surrénales mises au repos.

Lanièce, dans sa thèse, signale la chute et même la disparition des éosinophiles dans la formule sanguine. Kammener a montré que chez ces malades la réapparition des éosinophiles dans la formule sanguine, en dehors de tout test de Thorn, est le plus souvent un signe de guérison favorable.

— L'E.C.G. est toujours normal chez le sujet qui ne présente pas de tare cardiaque.

— L'E.E.G., très difficile à réaliser chez de tels malades, serait le plus souvent normal.

— Coirault et collaborateurs ont étudié l'excitabilité du nerf et du muscle au moyen du rhéotome électronique de Pluven et Guiot. Ils ont montré que chez ces malades, comme chez tout alcoolique chronique, le nerf est hypoexcitable par rapport au muscle, et le muscle hyperexcitable en valeur absolue. Il y a donc un hétérochronisme important entre le nerf et le muscle. Auparavant, Laborit avait étudié cette excitabilité dans les états post-opératoires. Il avait montré que l'administration de potassium les faisait revenir à la normale. Les auteurs du Val-de-Grâce expliquent cet hétérochronisme en pensant que le muscle s'est considérablement enrichi en potassium, tandis que le nerf en aurait relativement beaucoup moins.

— Ginsberg J.-M. et Wilde W.-S. ont montré par injection intra-veineuse de potassium radioactif à l'animal, sa fixation rapide sur le foie et les muscles, et beaucoup plus lente sur le tissu nerveux.

En conclusion. — Nous retiendrons :

— L'état d'acidose, qui est de règle, mais peu marqué. Il s'explique facilement par les perturbations du catabolisme de l'alcool, et sera corrigé par la vitaminothérapie B_1.

— Le déséquilibre hydro-minéral. Les dosages des éléments minéraux au niveau du sang et des urines montrent :

  — le passage de l'ion sodium dans la cellule ;

  — la rétention de l'ion potassium au niveau des tissus

Les travaux de Laborit et Coirault d'une part, de Ginsberg et Wilde d'autre part montrent que cette rétention de l'ion potassium n'est pas la même au niveau des différents tissus. Richesse plus grande dans le muscle, bien que, fait paradoxal, l'E.C.G. n'ait jamais montré chez ces malades de surcharges du myocarde en potassium, ni de signes classiques de l'hypo kaliémie (allongement de QT, microvoltage de R en D1 et V6) ni par ailleurs de signes d'hyperkaliémie (onde T ample et pointue, « onde en pic », diminution de l'amplitude de R, augmentation de l'amplitude de S, disparition des ondes P, ou même élargissement de PQ).

Richesse moins grande du nerf, entraînant un hétérochronisme nerf muscle et une franche hyperexcitabilité musculaire.

A notre avis, ce syndrome biologique est secondaire. Il est certainement influencé par les quantités de liquide reçues en perfusion, et par le fait qu'au cours de la crise il est très difficile d'alimenter ces malades. Le problème reste donc à savoir si ce syndrome n'est pas plus ou moins artificiel et si on peut faire le rapprochement de cause à effet entre l'atteinte due au delirium tremens et son déclenchement. Le traitement envisagera de toute façon de corriger ces troubles biologiques soit par la cortisone qui fait passer l'ion potassium de la cellule dans le liquide extra-cellulaire, soit par le viadril qui favorise aussi cet équilibre.

TRAITEMENTS

Une véritable révolution s'est produite dans le traitement et dans le pronostic du delirium tremens, depuis l'emploi du Largactil et surtout depuis l'association Largactil-Phénergan, réalisant une hibernation. Par la suite, d'autres produits ont été utilisés ; c'est dire qu'il n'existe pas de médicaments « miracle » et que le delirium tremens est une maladie grave qui reste toujours sévère dans son pronostic.

Les thérapeutiques adjuvantes gardent un intérêt, mais le traitement essentiel sera soit l'hibernation par Largactil-Phénergan, soit le Viadril, soit le S.C.T.Z.

I. — MÉDICATIONS ADJUVANTES

a) La Strychnine

Elle était considérée par les anciens auteurs comme l'antidote de l'alcool. Elle demeura pendant longtemps le traitement essentiel du delirium tremens. Son action est paradoxale : excitant du système nerveux, elle provoque chez ces sujets une sédation de l'agitation et des tremblements. Coirault, Laborit et collaborateurs, après étude au rhéotome électronique, ont pensé qu'elle restait, à faibles doses progressives de 1 à 12 mg, un bon adjuvant du traitement en favorisant l'isochronisme nerf-muscle à la périphérie. Pour ces auteurs, tout se passe comme si la strychnine favorisait le passage de l'ion potassium préférentiellement dans le nerf. Mais ce potassium peut provenir du milieu extra-cellulaire, aggravant l'hypokaliémie et pouvant ainsi causer la mort, ou bien du muscle, favorisant alors l'équilibre potassium entre le nerf et le muscle et devenant un facteur de guérison.

Il faudra toujours être prudent dans l'emploi de cette thérapeutique. Les fortes doses sont à proscrire. Les faibles doses demandent une surveillance de près de l'évolution clinique et de la kaliémie. Pour notre part, nous ne l'utilisons pratiquement plus car du point de vue clinique, son action paraît peu évidente et peu efficace par rapport aux autres médicaments.

b) La vitaminothérapie

Quiquandon, Noël, Planche et Pluviner ont insisté sur le rôle d'apport de la vitamine B à fortes doses. La génèse des manifestations nerveuses de l'alcoolisme est bien connue actuel-

lement. Depuis les travaux de Lecoq, on sait que l'organisme de l'alcoolique, fortement imprégné de produits intermédiaires du catabolisme de l'alcool (acide pyruvique et dérivés), voit brusquement son état acidosique s'aggraver. La vitamine B_1 intervient dans la décarboxylation des dérivés pyruviques. Il y a donc un besoin accru et une pseudo-carence en vitamine B_1. Aussi, de nombreux auteurs préconisent la vitaminothérapie B_1 à dose massive. Certains auteurs américains et Pommé associent les vitamines B_1, PP et la cocarboxylase comme traitement majeur du delirium tremens. Toutes les vitamines du complexe B interviennent dans la catabolisme de l'alcool. Il est plus intéressant d'utiliser toute le complexe B plutôt que la vitamine B seule. Le rôle de la vitaminothérapie semble plus indiqué dans les encéphalopathies éthyliques subaigues de type Gayet-Wernicke, où Justin Besançon, H.-P. Klotz et R Pluvinage ont montré sa remarquable efficacité, que dans le delirium tremens où son action n'est pas assez rapide. Son utilisation se justifie pour éviter l'installation secondaire d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke, et pour corriger l'acidose de ces malades. Nous employons le plus souvent les vitamines du complexe B, sous forme de Bécozyme, à des doses ne dépassant pas 200 mg par 24 heures, par voie intra-veineuse. Ces doses nous semblent suffisantes pour rétablir un pH sanguin normal, et par ailleurs nous n'avons jamais eu à déplorer d'encéphalopathie sub-aiguë de Gayet-Wernicke secondaire.

c) Le Curéthyl

Nous utilisons le Curéthyl A (alcool glucosé hépatique), la voie intra-veineuse étant plus pratique chez un malade qui a déjà une perfusion veineuse. Les doses du début varient de 150 à 200 cm^3, et nous continuons par doses dégressives les jours suivants. Le résultat obtenu est peu évident. Plusieurs fois nous l'avons utilisé chez des alcooliques notoires, pour éviter le sevrage hospitalier brutal. Le plus souvent, cette technique n'a pas empêché le déclenchement d'une crise de delirium tremens. Quand la crise est déclenchée, son action semble nulle et inutile. Nous avons tendance à l'utiliser de moins en moins.

d) La Cortisone

Elle est donnée dans le but d'harmoniser la répartition de l'ion potassium en diminuant la surcharge cellulaire en potassium. Nous l'utilisons à des doses initiales de 100 à 150 mg, puis nous diminuons progressivement les jours suivants, pour en arriver à des doses d'entretien au cours de la convalescence. Au début, la cortisone a tendance à aggraver la chute de la kaliémie, mais parallèlement l'élimination urinaire de potassium est augmentée, et la surcharge cellulaire est diminuée

Il ne faudra pas essayer de corriger l'hypokaliémie en donnant du chlorure de potassium qui aggrave ces malades. Cependant, dans certains cas, Hainaut donne vers le cinquième jour de la maladie, lorsque le malade va mieux, si l'hypokaliémie est très marquée, 2 à 3 grammes de chlorure de potassium par jour, en continuant bien entendu à donner de la cortisone, pour corriger ce taux trop abaissé de potassium sérique.

Pour Coirault et Laborit, la cortisone combattrait l'effet partiel néfaste du Largactil et du Phénergan à la périphérie. Ces auteurs, en effet, pensent que le Largactil et le Phénergan favorisent l'entrée du potassium dans le nerf, mais aussi dans le muscle, exagérant ainsi l'hétérochronisme nerf-muscle.

e) **Autres médications**

— Les antibiotiques seront toujours associés à la dose minima d'un million de pénicilline et de un gramme de streptomycine par jour. Lorsqu'une atteinte infectieuse évidente est associée, il y a intérêt à augmenter ces doses. Mais aussi il faudra être très prudent dans le maniement des neuroleptiques et rechercher l'effet thérapeutique maximum avec les plus petites doses possibles de Largactil et de Phénergan. En effet, l'hibernation diminue la résistance de l'organisme contre l'infection en inhibant les réactions de défense. Il faut donc permettre à ces réactions de défense de se manifester en diminuant la lyse, et aider l'organisme dans la lutte contre l'infection en augmentant les doses d'antibiotiques.

— On adjoindra toujours au traitement des extraits hépatiques ; parfois de la méthionine ; parfois de la vitamine K_1 s'il y a des signes hémorragiques dus à une atteinte hépatique très prononcée.

Delmas-Marsalet dès 1942 a utilisé le sulfate de magnésie dans un but anti-œdémateux cérébral. Pour Coirault et collaborateurs, il faut en administrer par voie intra-veineuse pour corriger l'hypomagnésinémie.

— Certains auteurs associent la syncaïne aux neuroleptiques. Nous l'employons quelquefois à faible dose pour relâcher le spasme de la veine perfusée et faciliter ainsi la suite du traitement.

— Les analeptiques cardio-vasculaires sont souvent utiles. Leur prescription varie selon l'état général du malade, et les complications possibles suivant les traitements utilisés.

— La réfrigération par inhalation sous tente d'air froid et vessies de glace fait partie intégrante de la méthode d'hibernation, et joue un rôle hypothermique non négligeable.

Riser a préconisé pour cette réfrigération l'emploi de matelas de glace, qui a l'avantage supplémentaire d'éviter l'apparition d'escarres. Les soins hygiéniques habituels ne sont pas à négliger, notamment aux points de pression, pour éviter les complications locales. Le calme le plus absolu et la semi-obscurité sont indispensables ; la contention serrée est à rejeter.

II. — LES NEUROLEPTIQUES

a) Cocktails lytiques

Basés sur l'association de chlorhydrate de chlorpromazine ou Largactil, et de chlorhydrate de phénothiazine ou Phénergan en goutte à goutte intra-veineux, nous les utilisons à une posologie variable en tenant compte de trois facteurs principaux :

— état clinique du malade (degré d'agitation, etc.) ;
— de l'état infectieux surajouté, auquel cas nous sommes très prudents, et nous associons une bonne protection par antibiotiques ;
— de l'état rénal. Il importe que les drogues s'éliminent bien, pour éviter une intoxication souvent fatale, comme dans notre observation n °16. Donc toujours pratiquer au moins la recherche de l'albumine dans les urines, dans le service même, avant de commencer le traitement.

Ainsi, nous arrivons à donner à nos malades des doses variant de 150 à 190 mg de Largactil et de 150 à 400 mg de Phénergan par 24 heures. On obtient une sédation assez rapide. L'agitation se calme ; la sudation s'atténue puis disparaît ; la température diminue progressivement, et dans les cas favorables on réalise une hypothermie aux environs de 36° C en 24 à 48 heures. La tension artérielle baisse parfois un peu au début, puis se stabilise. Cette chute tensionnelle semble fonction de la T.A. propre à chaque malade, et plus marquée chez les hypertendus. Le pouls s'accélère souvent jusqu'à 120-140 pulsations à la minute. L'accélération peut être rattachée à l'irritation de l'endothélium veineux au point de perfusion ; au maximum elle devra faire rechercher une thrombose veineuse. La respiration se régularise. Plus tardivement, le délire confuso-onirique disparaît et le malade redevient conscient alors que l'hibernation est poursuivie. Chez ces malades, la lyse intra-veineuse ne réalise pas, lors de la guérison, un état d'obnubilation et d'inconscience comme chez les autres hibernés. L'action de l'hibernation est évidente par la régression progressive des signes et l'obtention de l'hypothermie de la façon la plus franche avec cette thérapeutique.

Pour de nombreux auteurs, la chlorpromazine n'est pas suffisante pour guérir le delirium tremens. Pour Corman, la

chlorpromazine n'a aucun effet sur le delirium tremens ; elle ne fait que suspendre l'évolution en donnant aux autres thérapeutiques le temps d'agir. Cette hypothèse nous paraît erronée : dans deux observations (n°s 4 et 5), les malades ont été traités au début uniquement par Curéthyl, Largactil et Phénergan intra-veineux. Le premier a reçu au début, pendant 3 jours, 300 mg de Largactil et de Phénergan par 24 heures, puis 200 mg les deux jours suivants. Après cinq jours, le malade était sorti de son delirium et nous avons poursuivi le traitement par Largactil intra-musculaire, puis en gouttes, et adjonction, alors seulement, de Glutamag et de Bénerva I.M. 100 mg. Le deuxième malade a reçu uniquement Largactil et Phénergan 300 mg par 24 heures pendant 9 jours, puis 200 mg les jours suivants, les autres médicaments n'étant administrés que bien ultérieurement. Les neuroleptiques semblent donc avoir l'action majeure dans le traitement du delirium tremens, les médications adjuvantes, comme la vitaminothérapie, n'apportant qu'une amélioration du terrain éthylique.

Sur 15 malades traités par hibernation, nous avons eu 8 décès. Ce pourcentage est élevé par rapport à celui des autres auteurs qui arrivent pour certains à 13 % d'échecs seulement. Mais sur ces 8 cas, nous avons un hypertendu, un cas où la mort semble plus imputable au coma hépatique associé qu'au delirium lui-même, un delirium gravissime avec pneumopathie chez un parkinsonnien, un décès par thrombose vasculaire peut-être en rapport direct avec la lyse, trois décès par complication hémorragique, un delirium gravissime et dans l'observation n° 17, un décès après une longue convalescence alors que le malade était sorti depuis deux mois de la crise de delirium. Donc trois cas seulement sont imputables directement au delirium tremens, et encore faut-il remarquer que sur ces trois cas nous avons un parkinsonnien et un cardiaque très grave

L'hibernation entraîne des incidents. Le météorisme abdominal est constant, parfois impressionnant, mais jamais grave C'est un inconvénient mineur qui disparaît après l'arrêt des neuroleptiques. Par contre, la rétention vésicale, peut-être moins fréquente, oblige à sonder les malades au moins une fois par jour. La lymphangite au niveau du membre perfusé est fréquente. Au contraire du Viadril, où souvent, comme nous le verrons, la lymphangite englobe tout le membre, ici le plus souvent on a une lymphangite péri-vasculaire qui suit le trajet des vaisseaux. L'irritation de l'endothélium veineux est quasi-constante et se traduit par l'accélération du pouls. Elle semble moins importante avec un trocart, type Salmon, qu'avec un tube de polythène. Cette « endothélite » peut être le point de départ de thrombose vasculaire plus ou moins importante. Nous avons eu à déplorer cet accident grave chez un de nos malades

(obs. n° 11) qui, après 7 jours de traitement, présenta un œdème diffus du membre inférieur perfusé, et le dixième jour des signes de phlébite à ce même niveau. La mort fut rapide, 24 heures après, du fait vraisemblablement de la thrombose des vaisseaux caves. Ces inconvénients et ces accidents graves sont signalés par la majorité des auteurs, certains ont même vérifié à l'autopsie un cas de thrombose cardiaque.

La tendance au collapsus, qui peut s'observer sous ce traitement, tient surtout à l'état cardiaque antérieur du sujet et semble plus fréquente chez les hypertendus. C'est le cas dans notre observation n° 2 où le malade présentait, au début, une T.A. à 21/11 avec aorte palpable au creux susternal et rythme à 3 temps à la pointe. Traité par Largactil-Phénergan, à raison de 200 mg par 24 heures seulement, il devait quand même mourir dans un tableau de collapsus. Parfois le collapsus est dû à une complication hémorragique à cause de l'insuffisance hépatique et l'hibernation ne peut être incriminée. De toute façon ces malades bénéficieront toujours de l'adjonction d'analeptiques cardio-vasculaires et de toni-cardiaques, d'autant plus que l'atteinte éthylique du myocarde est toujours plus ou moins marquée.

Plus tardivement on peut observer des accidents survenant soit les derniers jours ou dès l'arrêt de l'hibernation, soit au cours de la convalescence. Les œdèmes sont relativement fréquents. Il ne s'agit pas ici des œdèmes survenant au niveau du membre perfusé et en rapport direct avec la voie d'introduction intra-veineuse, mais d'œdèmes dispersés, non symétriques, souvent fugaces, s'observant en divers endroits.

Les escarres peuvent être minimes en un point de contact et guérir facilement avec les soins habituels ; elles peuvent être plus généralisées, véritable perte de substance au moindre point de contact (obs. n° 17) et avoir une allure extensive rebelle à tout traitement.

Des atrophies musculaires se rencontrent parfois. Ce sont des fontes quasi-complètes de tout un groupe de muscles. Elles ne sont pas symétriques et récupèrent très difficilement, même après guérison complète du delirium, comme c'est le cas dans l'observation rapportée par Perrouty, dans la *Revue du Praticien* du 17 janvier 1959, où la seule séquelle restant après guérison, et qui ne récupéra jamais, était une atrophie de la loge musculaire antéro-externe de la jambe. Ces accidents tardifs (œdèmes, escarres, atrophies) sont-ils dus au delirium tremens ou à l'hibernation ? Certains auteurs, comme Pacaud, pensent que le Largactil n'est pas responsable car ces accidents ne s'observent pas chez les schizophrènes, les délires chroniques et dans la grande agitation maniaque, où on utilise des doses allant jusqu'à un gramme par jour. Il nous semble difficile de faire une compa-

raison, a ce sujet, avec ces maladies. Le terrain du delirium tremens est très particulier. Il est possible que même des doses moyennes de neuroleptiques entraînent ces troubles trophiques secondaires, en réalisant une dépression au niveau des centres nerveux, en créant un changement brutal du fonctionnement de ces centres, qui semblent être réglés sur un mode propre à l'éthylique, pour lequel les échanges métaboliques se font apparemment de façon spéciale au niveau de tous les organes.

En résumé, nous conduisons le traitement par Largactil-Phénergan de la façon suivante :

Au début, nous prescrivons 100 mg de Largactil et 100 mg de Phénergan par 24 heures. Les jours suivants, nous arrivons à des doses variant selon les cas de 150 à 400 mg par 24 heures. Par la suite, lorsque le malade sort de la crise, nous diminuons progressivement ces doses, pour poursuivre un traitement d'entretien au cours de la convalescence. Nous associons la cortisone à raison de 50 à 150 mg par 24 heures au début, puis doses dégressives les jours suivants ; extraits hépatiques 100 g ou Robapharm 8 à 12 cm³ ; complexe B sous forme de Bécozyme (200 mg par 24 heures). Analeptiques cardio-vasculaires selon les besoins.

Ces médicaments sont répartis soit dans quatre flacons de 500 cm³ de sérum glucosé isotonique, soit dans 3 flacons de glucosé et un flacon de sérum physiologique. Le tout est passé en perfusion lente dans les 24 heures. En outre les antibiotiques et la réfrigération sont toujours associés. Certains auteurs ont préconisé d'alimenter le malade le plus rapidement possible par sonde duodénale. Nous avons essayé cette méthode ; l'agitation du malade la rend très difficile, quasi-impossible. Lorsqu'elle devient réalisable, il est généralement possible de réalimenter le malade normalement. Aussi préférons-nous, quelques jours après le début, apporter des acides aminés sous forme de Trophysan.

Enfin le malade sera mis au calme, isolé, réhydraté le plus possible par voie buccale et la contention serrée proscrite.

b) **La Réserpine**

C'est un dérivé du Rauwolfia utilisé pour la première fois dans le traitement du relirium tremens par les Américains Avol et Vogel, à des doses de 2,5 mg I.M. toutes les 3-4 heures pendant 24 à 48 heures, la dose totale ne dépassant pas 7,5 à 10 mg.

En France, Lereboullet et collaborateurs ont utilisé d'abord des doses identiques à celles des auteurs américains. Ces doses leur paraissent insuffisantes, ainsi qu'à N. Cachin. En employant

des doses supérieures, ces auteurs obtiennent des succès croissants. N. Cachin utilise 7,5 à 10 mg le premier jour et 5 à 7,5 mg le deuxième jour. Pour lui, le traitement pendant 18 heures est souvent suffisant, mais il faut parfois le poursuivre pendant 3 à 4 jours à des doses plus faibles. La voie d'introduction est toujours intra-musculaire. La voie intra-veineuse donne souvent des accidents à type de nausées, vomissements, vertiges. Le rythme des injections varie de 2 à 6 par jour. Il n'y a pas de codification standard : les doses doivent être adaptées à l'état du malade, au degré d'agitation et renouvelées à des intervalles qui varient suivant l'effet obtenu, et en fonction de la tension artérielle.

On obtient un calme, mais pas de somnolence. Le malade continue à répondre aux questions ; ceci facilite pour les auteurs les soins sans contention et permet la réhydratation buccale. On poursuit le traitement en réduisant au maximum la cadence des injections, et en surveillant de très près la T.A., jusqu'à ce que le calme soit définitivement obtenu. L'agitation et le tremblement diminuent en quelques heures ; l'état hallucinatoire sur lequel la Réserpine paraît réagir électivement est plus long à disparaître (21 à 36 heures), parfois il persiste au deuxième ou troisième jour un certain degré de désorientation temporo-spatiale, qui ne dure que quelques temps.

Les incidents sont dus à l'action sympatholytique et vagotonique du produit entraînant une hypotension artérielle, une hyperactivité motrice et sécrétoire du tube digestif, un myosis et de la bradycardie. Seule l'hypotension risque d'entraîner des conséquences sérieuses, et la T.A. doit être prise plusieurs fois par jour chez ces sujets. Les variations sont de 2 à 3 cm d'eau chez les sujets normaux, de 6 à 7 chez les hypertendus. Si le malade est mal surveillé et le traitement mal conduit, un véritable collapsus peut s'installer. C'est dire que ce traitement ne pourra guère être réalisé que dans un service hautement spécialisé. L'association de Largactil ou de Phénergan augmente les chances de collapsus : par contre, il convient d'associer la corticothérapie, la réhydratation, les analeptiques cardio-vasculaires qui sont indispensables avec cette thérapeutique, les antibiotiques et éventuellement le Curéthyl, la vitamine B, et la strychnine. La durée du traitement de 2 à 12 jours, en moyenne 5 jours, avec une dose totale moyenne de 38 mg permet : de diminuer théoriquement le nombre de jours d'isolement (5 au lieu de 8), la simplification des soins, mais nécessite une surveillance très sévère de la T.A. à cause des dangers de collapsus. La mortalité serait fonction de ces accidents ; et pour Lereboullet, il y aurait intérêt d'administrer la Réserpine en période de pré-delirium ou au tout début du delirium pour augmenter les chances de réussite.

Nous n'employons pas ce traitement. Cependant, un de nos malades, en état de pré-delirium avait reçu 6 mg de réserpine prescrits par le service de garde, et cela n'avait pas empêché l'apparition d'un delirium typique le jour suivant. Plus couramment, nous utilisons la Réserpine au cours de la convalescence, lorsqu'une rechute semble se manifester. C'est le cas d'un de nos malades (obs. n° 17) qui a reçu 1 mg par 24 heures pendant 5 jours, puis 3 mg pendant 2 jours, et 2 mg pendant 2 jours, soit une dose totale de 30 mg pour 9 jours de traitement. Ce malade recevait en même temps 100 gouttes de Largactil (per os) et nous n'avons pas observé de collapsus malgré cette association. Le résultat immédiat fut favorable.

Cette thérapeutique par la Réserpine nous paraît dangereuse, car il faut utiliser des doses assez importantes et les risques de collapsus sont grands. De plus, elle demande une surveillance de très près, difficile à réaliser en pratique. Eu cours de la convalescence, la Réserpine est intéressante car elle s'oppose à certaines actions des cocktails lytiques, notamment au niveau du tube digestif, où son activité motrice et sécrétoire s'oppose à l'action paralysante de la musculature lisse provoquée par le Largactil.

III. — LE VIADRIL

Le succinate de 21 hydroxy-pregnandione, découvert par les Américains Laubach, Péan et Rudel, a été expérimenté en France sur l'animal par H. Laborit et Huguenard. En 1955, Coirault, Laborit et collaborateurs l'ont utilisé pour le traitement du delirium tremens. Ces auteurs ont montré que sa toxicité était quasi-nulle et qu'on pouvait atteindre des doses globales allant jusqu'à 17 grammes. Le produit n'a aucun effet végétatif majeur, si ce n'est dans certains cas, comme le signalent de nombreux auteurs, une sialorrhée et une hypersécrétion bronchique. Il est dénué d'action hormonale. Son analogie chimique avec la cortisone permet de penser que ce stéroïde a des effets analogues sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes :

— rétention cellulaire de l'ion sodium ;

— excrétion potassique extra-organique, etc.

Depuis les premiers essais chez l'homme, rapportés dans la thèse de Hainaut, on sait que ce produit provoque chez le sujet normal un « sommeil quasi-physiologique » à la dose de 1,50 g environ pour un adulte de 65 kg. Le « sommeil » très profond vu jusqu'à l'abolition du réflexe cornéen. Le produit déclenche une hypersalivation intense, qui peut être évitée par l'atropine à la dose de 1/2 à 3/4 de mg au plus. La respiration est régulière

mais lente. L'E.E.G. montre un ralentissement mais aucune modification des complexes. Le sommeil est réversible dès cessation du produit. Pour ces auteurs, le Viadril semble réaliser une inhibition pharmacologique fonctionnelle, s'exerçant au niveau des mécanismes régulateurs profonds du mésencéphale.

Du point de vue humoral, la diurèse n'est pas modifiée, l'hypokaliémie est franche après le sommeil, l'élimination urinaire du potassium augmentée ; donc le bilan potassique est négatif. La natrémie s'élève pendant le sommeil et s'abaisse un peu au réveil ; l'élimination du sodium urinaire augmente au réveil.

Le catabolisme protéique est exagéré. La protidémie chute de 4 à 10 grammes, l'électrophorèse montre une chute légère des albumines, des alpha 2 et des gamma.

Au cours du sommeil, l'étude au rhéotome électronique, montre une diminution de l'excitabilité musculaire et une augmentation de l'excitabilité nerveuse. Ceci signifie, pour les auteurs du Val-de-Grâce, une répartition plus harmonieuse de l'ion potassium : décharge potassique musculaire, et recharge au niveau du nerf. Nous avons utilisé ce stéroïde anesthésique chez quatre malades. Dans le premier cas (obs. n° 6) à l'occasion d'une rechute, après traitement par Largactil et Phénergan I.V., nous avons obtenu un endormissement après une dose comprise entre 1 et 2 grammes. L'effet sédatif a été obtenu environ 7 heures après le début du traitement et 3 heures après l'installation de la perfusion intra-veineuse. Nous n'avons pas observé de modifications importantes du pouls, de la T.A. ou du rythme respiratoire, ni d'hypersécrétion bronchique ou de laryngospasme, et pourtant nous avions pris la précaution d'installer une canule de Mayo. L'effet sur la température a été nul. Nous n'avons pas noté d'accidents locaux. Ce malade a reçu 2.50 g de Viadril par 24 heures. Il est mort trois jours après dans un tableau d'hyperthermie.

Le malade de l'observation n° 7 a été traité d'emblée par le Viadril I.V., à raison de 60 gouttes par minute, pour obtenir rapidement le « sommeil » vingt minutes après le début du traitement. Par la suite, maintien du « sommeil » par Viadril avec hyaluronidase par voie sous-cutanée, et injection intraveineuse à la demande. Action nulle sur la température ; action rapide et spectaculaire sur les troubles psycho-moteurs et sur l'état confuso-onirique. Nous avons eu à déplorer des accidents locaux importants, au niveau de la veine perfusée, à type de phlyctènes hémorragiques le long de la saphène interne. A ce propos, il faut reconnaître que nous avons utilisé une concentration peut-être trop élevée de produit (solution de 1,50 g de

Viadril dans 500 cm³ de sérum glucosé isotonique). En effet, J. Cachin signale qu'il vaut mieux ne pas dépasser la concentration de 1 gramme de Viadril pour 500 cm³ de glucosé, afin d'éviter ces accidents au niveau des veines perfusées. Par ailleurs, ce malade était très grave et présentait une pneumonie, qui s'est bilatéralisée en cours de traitement, et des signes de myocardite éthylique. Nouvel échec du Viadril. Cependant, il faut souligner que, comme l'a montré Mme Jacquel, les atteintes pulmonaires associées constituent une contre-indication à l'utilisation de ce médicament.

Dans un autre cas (obs. n° 10), le malade a reçu d'emblée du Viadril intra-veineux. Après 4,50 g de ce produit, nous avons obtenu un sommeil léger. Aucun effet sur la température, qui a même eu tendance à s'élever, et chute tensionnelle de 6 cm. Après 18 heures de traitement et une dose totale de 10,50 g, le « sommeil » est calme, mais la température reste élevée ; la T.A. stationnaire. L'apparition de phlyctènes hémorragiques importantes, au niveau des veines perfusées, fait poursuivre le traitement par les neuroleptiques.

Chez notre dernier malade, traité par Viadril (obs. n° 14), la température a été légèrement influencée (chute à 38°). A trois reprises, après arrêt du traitement, nous avons observé une rechute. La quatrième rechute a été traitée par Largactil-Phénergan qui a donné un résultat définitif favorable. Nous avons observé des complications locales à type de lymphangite au niveau du membre perfusé, et par la suite un catabolisme protidique très important, avec chute de la protidémie jusqu'à 49 grammes par litre.

Ces quatre observations nous montrent que le Viadril a une action immédiate spectaculaire en provoquant la disparition des signes majeurs (agitation et délire) et le « sommeil ». Cet effet dure tout le temps d'administration du produit. Dans notre série d'observations, les malades ont présenté une tendance à la rechute, après l'arrêt du Viadril. Tout se passe comme si l'effet du Viadril terminé, le malade retournait à son état antérieur, de même que chez un sujet normal, l'anesthésie véritable provoquée par le médicament est rapidement réversible.

L'action sur la température est moins nette que celle obtenue par la lyse. Les accidents locaux sont fréquents, mais peuvent être atténués ou nuls en utilisant une concentration d'un gramme de Viadril pour 500 cm³ de sérum glucosé isotoniqu.

Sur le plan biologique, l'hypokaliémie est mieux corrigée qu'avec la cortisone. Le catabolisme azoté est plus marqué et précoce. Il convient alors d'apporter, rapidement, au malade une alimentation, par sonde nasale, riche en protéines (protéo-

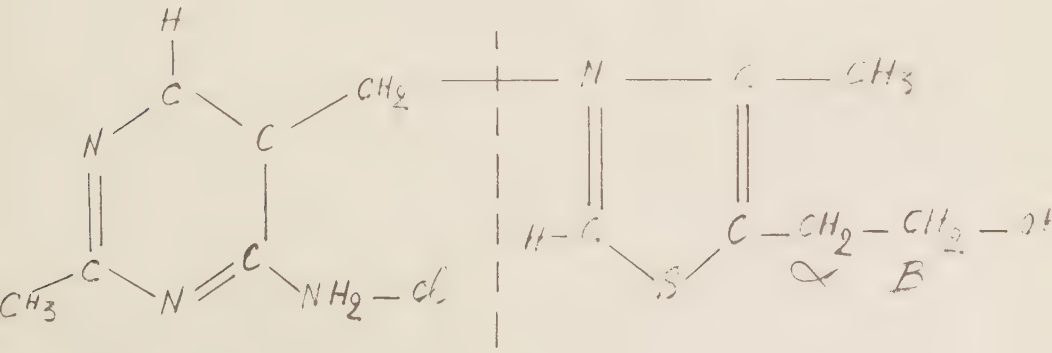
lysat, lait, etc.) pour ne pas observer un état de dénutrition marqué. Le traitement sera conduit différemment selon les cas. Soit commencer l'injection, par voie sous-cutanée, de 1 gramme de Viadril, avec hyaluronidase pour 500 cm³ de sérum physiologique ; ce qui est intéressant quand le malade est très agité, comme le signale Goix dans sa thèse. Soit, si l'état du malade le permet, utilisation de la voie intra-veineuse d'emblée, ce qui permet d'obtenir un « endormissement » plus rapide ; secondairement, la voie sous-cutanée est employée pour maintenir l'état de calme. Le sommeil est obtenu, le plus souvent, après une dose de 1,50 g. Dans quelques cas rebelles, il faut jusqu'à 4,50 g. Les doses quotidiennes ne dépassent pas 6 grammes, en général. Au total, on peut utiliser jusqu'à 18,50 g de produit, mais les auteurs s'accordent pour admettre que l'effet thérapeutique est le plus souvent obtenu après 10 à 15 grammes de Viadril. Pour Delmas-Marsalet d'une part et Guayral et Douty d'autre part, on peut associer dans tous les cas le Dolosal, le Phénergan, l'Hydergine, le Syncortyl, le Pressyl, la Coramine et le Solucamphre.

Le Viadril réalise une synthèse thérapeutique élégante, en apportant à la fois l'effet des cocktails lytiques sur les troubles psycho-moteurs et psychiques, et l'effet de la cortisone sur le syndrome biologique. Son action est spectaculaire et rapide. La plupart des auteurs ont obtenu des résultats intéressants avec ce médicament. Malheureusement, notre courte série est moins encourageante et c'est pourquoi, actuellement, nous restons fidèle à l'association Largactil-Phénergan-Cortisone, qui nous donne de meilleurs résultats.

IV. — LE S.C.T.Z.

Dernier produit essayé dans le traitement du delirium tremens, il a déjà fait l'objet d'études et de publications.

Les travaux de Charonnat, Mouriquand, Lechat, Edel, Chareton et Chighizola ont montré que la molécule de thiamine avait deux groupements principaux, l'un pyrimidique et l'autre thiazolique.



La fraction thiazolique a une action fortement abaissante sur la chronaxie vestibulaire, alors que la fraction pyrimidique a une action élévatrice. A partir de ces données, les recherches se sont orientées vers l'action anticonvulsivante possible des dérivés de la partie thiazolique de la molécule. Un dérivé, le méthyl 4, β-chloréthyl, 5 thiazole ou S.C.T.Z. s'est montré intéressant par son action pharmacodynamique.

Il est utilisé sous forme de camphosulhonate ou d'éthylsulfonate. Sa toxicité serait faible, et il n'aurait pas d'action antithyroïdienne, bien que présentant un groupement thiazol.

Schultz, en 1940, a montré qu'il avait une activité vitaminique B_1 trois cents fois plus faible que celle de la thiamine. Il aurait un pouvoir anticonvulsivant, et son action sédative contrebalancerait les effets de l'amphétamine ; au maximum, il présenterait une action hypnotique, se traduisant par un « sommeil » de profondeur et de durée variable après injection intra-veineuse. Il aurait une action hypothermisante chez le rat et provoquerait une certaine tachycardie et n'aurait pas d'action analgésique et anesthésique.

Les premiers à utiliser ce produit en France furent Laborit et Coirault, Royer, Bourghaud et Laporte, Lereboullet et Pluvinage. L'action anticonvulsivante s'est montrée décevante chez les épileptiques ; par contre, ce produit semble intéressant, pour ces auteurs, dans le traitement du delirium tremens.

Il est utilisé en solution à 2 % par voie intra-veineuse, en association avec la vitaminothérapie et le Curéthyl. Après une injection rapide d'au moins 100 cm^3, les auteurs observent, presque immédiatement, un état somnolent et en quelques minutes obtiennent un « sommeil » assez court, durant de 35 minutes à deux heures. Après quelques heures, réapparition de l'agitation et d'un certain degré de confusion qui nécessitent une nouvelle injection en se basant sur l'effet obtenu auparavant. Dans tous les cas, le malade présente plus une somnolence qu'une anesthésie vraie : en effet, le sujet réagit aux excitations de l'extérieur, ce qui démontre l'absence d'anesthésie ou d'analgésie ; mais au réveil le malade ne garde aucun souvenir de cette période d' « endormissement ». Celui-ci est variable, parfois même il n'est pas obtenu ; le plus souvent, c'est une somnolence.

Les sueurs disparaissent vite, la fièvre persiste quelques jours. La déshydratation régresse assez tôt, car la réhydratation massive par voie buccale est possible. Le syndrome biologique est décapité. Le tremblement devient celui de l'éthylique chronique, et la dysarthrie persiste quelques temps pour les mots d'épreuve. La régression est totale en 3 à 4 jours.

Lereboullet, dans un cas, a retrouvé à l'E.E.G. des modifications caractéristiques du sommeil.

Après la deuxième injection, une troisième injection n'est en principe jamais nécessaire. La dose totale utilisée varie selon les auteurs et d'un malade à l'autre. Lereboullet, selon les cas, injecte une dose globale de 150 à 750 cm³. G. Baudin, A. Lauras, J.-C. Salamon et R. Sliasberg utilisent des doses moins importantes de 50 à 350 cm³ ; mais ces auteurs prétendent pouvoir utiliser des doses moindres grâce à l'association de vitaminothérapie intensive, de Curéthyl, d'une réhydratation buccale massive (jusqu'à 3-4 litres par jour) et d'une réalimentation rationnelle.

Quelques auteurs ont signalé à la suite de ce traitement des crises de hoquet, des accès d'éternuements, des accès de toux quinteuse et dans un cas, G. Baudin et collaborateurs, une expectoration mousseuse chez un sujet ne présentant pas de tare cardio-vasculaire apparente, sans chute tensionnelle, sans signes pulmonaires et après une injection dans les conditions habituelles. Quelquefois les veines perfusées présentent des thromboses superficielles.

Ce produit n'est pas encore commercialisé et nous n'avons pas pu le prescrire à nos malades. Pour les auteurs qui l'ont utilisé, le produit entraîne surtout une perte de conscience qui témoigne d'une action corticale, bien différente d'une action anesthésique véritable. L'amélioration psychique ferait mieux apparaître l'intérêt des signes neurologiques et ainsi, pour Laborit et collaborateurs, le produit a d'abord une action principalement corticale et agit beaucoup plus tard sur les signes généraux et neurologiques, qui traduisent la souffrance des structures nerveuses de la base du cerveau et du tronc cérébral.

V. — CONCLUSION

La multiplicité des thérapeutiques montre que le delirium tremens reste une maladie grave, encore trop souvent difficile à guérir. Il est des formes suraiguës, gravissimes, dont aucun traitement ne semble capable de venir à bout. Un des signes les plus mauvais pour le pronostic est l'élévation thermique, que même pas la lyse intra-veineuse n'arrive à arrêter dans ces cas.

Il est des formes graves, classiques, lesquelles nous traitons toujours par les neuroleptiques associés à la cortisone ; le Viadril n'ayant pas à notre avis fait ses preuves et le S.C.T.Z. étant encore peu connu.

Le Viadril, d'un emploi difficile, est une thérapeutique brutale, qui réalise une véritable anesthésie, donc un choc. Il ne faut pas oublier qu'on considère actuellement ces malades comme des « choqués » du cerveau. Le Viadril provoque en outre un catabolisme azoté important, souvent difficile à récupérer par la suite, et engendre des accidents locaux qui semblent plus graves qu'avec la lyse intra-veineuse.

La réserpine est difficile à manier dans un service non spécialisé et peut entraîner des collapsus graves.

Les cocktails lytiques ont peut-être une action plus lente, mais leur efficacité nous apparaît mieux. Certes, des tendances à la rechute sont toujours possibles, et la convalescence est souvent longue, réservant des complications plus ou moins importantes, que nous croyons en rapport avec la dépression réalisée par les neuroleptiques au niveau du diencéphale, chez des malades fragilisés par l'alcool. Il est vraisemblable que les autres traitements donneraient les mêmes accidents. C'est pourquoi nous employons de préférence l'association Largactil-Phénergan, avec cortisone, vitaminothérapie, antibiotiques, analeptiques cardiovasculaires, extraits hépatiques et réfrigération.

LA CONVALESCENCE

La convalescence peut ne pas poser de graves problèmes dans les cas favorables, où la durée totale d'hospitalisation n'excède pas un mois, pour une crise de delirium ayant duré cinq à dix jours. Il suffira de bien alimenter ces malades, de continuer la vitaminothérapie B, d'associer la vitamine B_{12} aux extraits hépatiques pour stimuler les organes hématopoïétiques, de pratiquer une à deux injections d'A.C.T.H .à 25 mg pour stimuler les surrénales après une corticothérapie à fortes doses, de donner quelques jours du gardénal à 20 centigrammes pour essayer d'avoir une action tonique au niveau du cerveau.

Dans certains cas, au contraire, la convalescence est longue, dure jusqu'à deux mois et pose des problèmes inquiétants par les complications qui se manifestent. Ce sont les incidents locaux au niveau des membres perfusés qui se continuent ; les troubles trophiques ; les complications propres à l'atteinte des autres organes par l'éthylisme : les troubles métaboliques et hématologiques.

— Les complications locales posent les mêmes soucis qu'au cours de la crise. Il faudra poursuivre la lutte contre l'infection, surveiller et éviter les thromboses.

— Les troubles trophiques se manifestent par des escarres sacrées, fessières et au niveau des points de contact. L'escarre sacrée prend souvent une allure extensive et devient géante. Parfois, des escarres se forment au niveau des veines perfusées. Cs accidents peuvent régresser avec les soins habituels, ou comme dans l'observation n° 17 prendre une allure extensive, avec tendance à la perte de substance au moindre point de contact. Dans un cas (obs. n° 10), nous avons observé une ulcération nécrotique et sanguinolente au niveau du palais et des amygdales, avec réaction œdémateuse importante chez un malade traité par le Viadril. Cette ulcération a duré dix jours et est apparue et disparue sans causes évidentes.

Nous avons observé (obs. n° 14) des troubles vaso-moteurs, à type d'éruption urticarienne fugace, ainsi qu'au même moment un œdème de la face et des mains apparaissant et disparaissant d'un jour à l'autre. Devant un tel tableau, on ne peut s'empêcher de penser à un dérèglement passager des centres vaso-moteurs, en rapport avec le traitement.

Les amyotrophies, peut-être dues à une atteinte polynévritique aggravée au cours de la crise de delirium tremens, peuvent se voir. Elles sont importantes et régressent difficilement quand elles existent. Chez notre malade de l'observation n° 17, progressivement se sont installés une amyotrophie quasi-totale de la loge antéro-externe de la jambe gauche et des amyotrophies moins prononcées au niveau des mains. Ce même malade a présenté par ailleurs des œdèmes dispersés, asymétriques (main droite, pied droit, orbite gauche), fugaces et variables d'un jour à l'autre.

— Souvent, d'autres manifestations éthyliques apparaissent au cours de la convalescence. C'est le cas des amyotrophies avec aréflexie tendineuse. Une fois, nous avons observé un syndrome hydropigène (obs. n° 8), après arrêt de l'hibernation, sans oligurie franche, et ayant bien répondu à l'A.C.T.H.

— Les complications métaboliques intéressent essentiellement le catabolisme azoté, qui s'exagère au cours de la convalescence. Les protides totaux baissent de 2 à 5 grammes. Sous Viadril, la chute est plus nette et précoce ; dans un cas, la protidémie est descendue jusqu'à 49 grammes par litre. Le plus souvent, l'azotémie reste peu élevée, voire normale.

— Les troubles hématologiques :

L'anémie est de règle. Le plus souvent aux environs de 3.500.000, elle peut être plus franche. Elle répond, en général, bien au traitement par petites transfusions, vitamine B_{12} et extraits hépatiques. Si l'anémie persiste, malgré ce traitement, le pronostic est souvent fâcheux. Ainsi dans l'observation n° 17, malgré le traitement, l'anémie persista à 2.100.000 avec présence de très nombreuses hématies à granulations basophiles, dont l'origine et l'explication nous sont inconnues. Certains auteurs ont préconisé, dans ces cas rebelles, l'injection de culot de globules rouges.

La polynucléose ne se voit pas au cours de la convalescence, sauf s'il y a des troubles trophiques (escarres) surinfectés, qui l'expliquent aisément. Perrouty a publié une observation (*Revue du Praticien* du 17 janvier 1959) où il observa d'abord une leucocytose avec polynucléose, puis une lymphocytose avec 24.160 globules blancs, soit 56 % de lymphocytes et 14 % de monocytes. Il pratiqua devant ce tableau un myélogramme qui se révéla normal. La lymphocytose disparut par la suite comme elle était venue. Souvent nous avons retrouvé des formes jeunes circulantes, des cellules de Turck et des cellules à cytoplasme très basophile qui peuvent s'expliquer par l'hyperactivation thérapeutique de la moelle osseuse.

Le traitement de la convalescence sera d'abord préventif. Certains auteurs alimentent, le plus tôt possible, ces malades

par sonde duodénale, intra-nasale, avec des solutions nutritives d'hydrolysats de protéines et des sels minéraux. Certains ont condifié ainsi la ration à apporter : 65 grammes de protéines, ions minéraux, vitamines, jus de fruits, caséinate de calcium, lait en poudre, glucose, jus de viande et 20 cm^3 d'huile, le tout mélangé au mixer. En fait, cette alimentation provoque facilement de la diarrhée et la sonde est mal tolérée par les malades. Dès le début, il faudra coucher les malades sur un matelas glacé pour éviter les escarres.

Le traitement curatif apportera les extraits hépatiques et la vitamine B_{12} pour corriger l'anémie ; la vitaminothérapie B mais aussi la vitamine C ; un régime alimentaire riche en protéines animales et végétales. Parfois, des perfusions de Trophysan seront nécessaires pour corriger un déficit protéique trop important. De même l'hormone somatotrope, par son action anabolisante, permet la transformation des acides aminés en protides, mais son action pro-inflammatoire peut favoriser l'inflammation aseptique et secondairement une prolifération de tissu conjonctif aup niveau des escarres. Enfin de l'A.C.T.H. (une à deux injections de 25 mg) pour stimuler les surrénales mises au repos par la cortisone, et quelques jours de Gardénal (20 centigrammes) pour revaloriser les centres nerveux.

PATHOGÉNIE

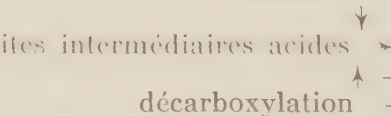
Le delirium tremens représente une des complications majeures de l'alcoolisme chronique. C'est un état neuropsychique grave. Le fonctionnement cérébral est perturbé et le mécanisme fondamental, à la lumière de nombreux faits, semble-t-il, un dysfonctionnement de la région diencéphalique. Cependant, certains faits anatomiques et thérapeutiques portent à croire qu'il existe une atteinte des cellules nerveuses de l'écorce cérébrale. Est-ce la cause essentielle déclenchante, entraînant secondairement les troubles fonctionnels majeurs au niveau du diencéphale ? Est-ce simplement une cause associée ? Par ailleurs, l'influence du terrain particulier de l'éthylisme chronique du point de vue biologique et psychique, le mode d'apparition à la suite d'un sevrage brutal, d'une imprégnation plus marquée les jours précédents, ou d'une cause extérieure bien déterminée et brutale, permettent d'envisager le rôle considérable joué par de nombreux facteurs souvent associés, qui constituent, comme le pensent de nombreux auteurs, de véritables « stress » ayant un rôle essentiel dans le déclenchement de la crise.

I. — LE TERRAIN

L'imprégnation éthylique est toujours marquée et ancienne. L'atteinte hépatique, toujours nette, se manifeste soit par une simple hépatomégalie, soit par une cirrhose antérieure. Souvent les malades ont présenté une cirrhose depuis plus ou moins de temps ; l'état cirrhotique associé à la crise de delirium tremens peut se voir, aggravant alors le tableau par les complications hémorragiques fréquentes dans de tels cas. La cirrhose favorise et aggrave le delirium, mais ne semble pas être une cause déclenchante évidente. Les troubles métaboliques engendrés par la cirrhose retentissent sur l'état nutritionnel du tissu cérébral.

Les travaux de Lecoq ont montré qu'il y a dans l'éthylisme chronique une intoxication par l'acide pyruvique et par les produits intermédiaires du catabolisme de l'alcool.

Normalement :



Lorsque ce cétabolisme est perturbé, la dégradation s'arrête aux métabolites intermédiaires acides : acide pyruvique et

dérivés. Lecoq a montré que l'adénine (vitamine B_4) intervient avec l'acide nicotinique ou vitamine B_5 dans la synthèse des co-enzymes I et II qui assurent électivement le catabolisme de l'alcool. L'adéninémie normale varie entre 9 et 13 mg pour 100 ; chez l'alcoolique chronique ce taux est d'abord augmenté, puis s'installe une véritable carence. Il semble donc que ce taux augmente d'abord avec les besoins de l'organisme, puis ces besoins devenant trop grands, le catabolisme de l'alcool se fait vers les dérivés pyruviques, par suite de l'insuffisance en co-enzymes I et II, donc de vitamines du complexe B. Il est possible que par la suite il y ait un sevrage vitaminique, venant encore renforcer l'intoxication pyruvique. D'ailleurs, du point de vue thérapeutique, l'administration du complexe vitaminique B a une action favorable, notamment en combattant l'acidose de ces malades.

Enfin ces malades présentent une fragilisation du tissu cérébral. Ce sont soit des causes anatomiques le plus souvent acquises : encéphalopathies, traumatismes, soit des causes psychologiques. Tous ces éthyliques sont des anxieux, à grande labilité émotionnelle et la moindre émotion ou le plus petit souci aura une valeur dans le déclenchement de la crise.

Toutes ces causes peuvent se grouper pour bouleverser un fonctionnement cérébral jusque là apte à remplir sa tâche malgré de grandes difficultés.

II. — LES CAUSES DÉCLENCHANTES

Sur un terrain prédisposé, il semble qu'à un moment donné, il y ait une brusque décharge de « produits toxiques » et un sevrage brutal en vitamines du complexe B. Le sevrage joue un rôle très important. La gravité n'est pas plus marquée dans un delirium déclenché par une cause brutale, mais les cas à *potu nimio* paraissent beaucoup plus redoutables.

Laborit et Coirault ont, les premiers, suggéré la possibilité d'un véritable stress au niveau du cerveau dans le déclenchement de la crise. Pour ces auteurs, le « stress » est évident lorsque la cause est brutale ; s'il s'agit d'un sevrage, ils admettent que c'est une véritable agression devant un bastion consolidé depuis longtemps contre une imprégnation éthylique. Les émotions, les soucis à répétition par leur réponse adrénalinique périphérique ou centrale, provoquent une libération de Noradrénaline au niveau du système réticulé activateur ascendant (S.R.A.A.), provoquant ainsi le déclenchement de la crise. Seulement, le delirium ne se manifeste pas au moment du « stress » mais plusieurs heures et même plusieurs jours après, et sur le plan biologique on observe des modifications différentes et même opposées au stress. Les modifications biologiques sont

le plus souvent secondaires et ne peuvent pas être la cause du delirium. L'acidose est en général peu marquée, les modifications du potassium intra et extra-cellulaire sont plus et mieux connues au cours de la crise qu'avant son apparition. Laborit et Coirault, après les travaux de Dell et collaborateurs, qui ont montré que les afférences périphériques jouent un rôle dans le déclenchement d'une réponse du delirium tremens, se demandent si les modifications de la courbe excitabilité-durée, étudiée au rhéotome électronique et montrant un désaccord nerf-muscle chez ces malades ne pourrait pas apporter un résultat analogue, que ce soit directement ou par l'intermédiaire de l'adrénaline. Pour ces auteurs, de telles modifications sont transmises, sans doute, aux centres nerveux, et il est vraisemblable qu'elles apportent une influence supplémentaire.

Donc des afférences multiples, périphériques, psychiques, par l'intermédiaire des centres cérébraux, des afférences brutales de cause traumatique ou infectieuse, s'additionneraient, selon les cas, pour provoquer une défaillance des cellules nerveuses fragilisées par une imprégnation éthylique de longue date. Le dysfonctionnement se manifesterait essentiellement au niveau du diencéphale, qui règle l'activité cérébrale dans son ensemble.

III. — L'ATTEINTE DIENCÉPHALIQUE

Les raisons de penser à cette atteinte sont de trois ordres : anatomiques, cliniques et thérapeutiques.

Arguments anatomiques

L'œdème cérébral sur lequel Delmas-Marsalet a insisté semble peu important. En 1933, les travaux de E. Toulouse, L. Marchand et A. Courtois sur l'encéphalite psychosique aiguë ont montré : du point de vue macroscopique un état congestif des méninges qui sont molles, mais ni atrophie ni lésions locales ; du point de vue histologique, des signes de méningite chronique avec pie-mère épaissie, cellules nerveuses du cortex cérébral plus ou moins altérées avec des corps cellulaires granuleux ou hyalins, et des neurofibrilles souvent invisibles. Les lésions sont très souvent accusées au niveau des couches optiques et des olives bulbaires. Les lésions vasculaires sont mineures : vaisseaux et capillaires distendus avec endothélium tuméfié, et souvent de petites extravasations sanguines périvasculaires.

En 1953, Zahnd, de Bâle, après étude anatomo-histologique sur les cerveaux de douze malades morts de delirium tremens, constata une dégénérescence granulaire caractéristique des phénomènes infectieux cérébraux en général, et souligna que le processus lui parut plus sérieux au niveau de l'écorce que dans le tronc cérébral.

En 1954, Hoff, de Vienne précisa l'atteinte diencéphalique en décrivant un œdème localisé, et un passage dans les espaces de Virchov-Robin de globules rouges et de sérum. Il retrouva des hématies au niveau du thalamus, de l'hypothalamus, et surtout dans la région des corpuscules mamillaires et dans le voisinage des pédoncules cérébraux et du pont. En outre, une dégénérescence cellulaire apparaît surtout au voisinage des noyaux hypothalamiques postérieurs.

Arguments cliniques

La désintégration plus ou moins importante de la conscience et l'atteinte plus ou moins sévère des centres neuro-végétatifs (température, sudation, rythme cardiaque) témoignent d'une atteinte diencéphalique, de même que les troubles trophiques souvent observés au cours de la convalescence.

Hainaut, dans sa thèse, pense que le « grasping », le mâchonnement, la succion, paraissent liés à une libération plus archaïque d'une activité corticale non modulée par un diencéphale atteint dans ses fonctions de régulation, celui-ci ne recevant plus, d'ailleurs, de directives corticales. Un cercle vicieux s'installe et il n'y a plus de possibilité de rupture.

L'étude électrique du cortex n'est guère réalisable chez ces malades. J. Courjon et J. Perrins, en 1951, ont pratiqué l'E.E.G. sur 100 éthyliques en cure de désintoxication. Ils ont montré l'apparition d'ondes lentes (1,5 à 2 cycles/seconde) analogues à celels que l'on rencontre dans les atteintes de la base, mais n'ont observé aucun caractère propre permettant de conclure isolément à une atteinte alcoolique.

Gibbs et Lennox, en 1937, Engel et Rosenbaren en 1945 ont observé des ondes lentes lors de l'intoxication éthylique aiguë. Dans un groupe de lésions tumorales, le plus souvent situées au voisinage du troisième ventricule et du thalamus, J. Faure, H. Jasper et L. Henderson en 1948 ont montré que l'activité électrique du cortex est aussi bien troublée que l'activité électrique de la base. Ils en concluent : « Ce fait pose le problème des relations étroites entre le thalamus et le cortex, et fait intervenir la possibilité d'un contrôle exercé par le thalamus sur l'activité électrique spontanée du cortex. »

Arguments thérapeutiques

Les travaux de Moruzzi et Magnoum, sur la physiologie du diencéphale, montrent un fonctionnement complexe dans une symbiose cortex-S.R.A.A. Ces formations régissent l'activité de la conscience et les rythmes bio-électriques cérébraux après avoir reçu et sélectionné les messages sensoriels et des appareils périphériques moteurs, sensitifs, électriques, chimiques et hormonaux.

Dell, Bonvallet et Hiebel pratiquent des sections étagees du névraxe. Ils insistent sur l'action activante de l'adrénaline, et inversement sur l'action déprimante élective de la chlorpromazine au niveau des formations réticulées. Ainsi « une décharge sympathique périphérique déclenchée lors d'une stimulation nociceptive ou à l'occasion de régulations circulatoires, provoque une intensification de l'activité électrique corticale. Cet effet est humoral et s'exerce par l'intermédiaire des formations réticulées du tronc cérébral » (Dell, Bonvallet et Hiebel).

La chlorpromazine neutralise cette action en agissant sur tous les mécanismes responsables de l'activité et des variations d'activité de la substance réticulée. Dans le delirium tremens, elle agit en diminuant le niveau de l'état vigil et n'entraîne jamais chez un malade un état d'inconscience. Elle diminue l'activité motrice par action sur le tonus musculaire et la motricité dans son ensemble. Elle favorise et provoque l'hypothermie.

Le S.C.T.Z. utilisé depuis 1959 par certains auteurs entrainerait surtout une perte de conscience qui témoignerait de de l'action corticale essentielle du produit. En effet, Lereboullet et Pluvinage d'une part, Coirault et Laborit d'autre part, ont montré l'action corticale primitive du S.C.T.Z. agissant plus tardivement sur les signes généraux et neurologiques qui traduisent la souffrance des structures nerveuses de la base du cerveau et du tronc cérébral.

Ce fait thérapeutique et les travaux histologiques de Bahnd, de Bâle, et Hoff, de Vienne, montrent qu'il existe une atteinte de l'écorce vertébrale. Est-elle primordiale pour provoquer les troubles du delirium tremens ? L'atteinte du diencéphale est-elle au contraire la plus importante dans le mécanisme de la crise ? Peut-on les dissocier, ou au contraire faut-il les considérer étroitement liées, réagissant l'une sur l'autre dans une symbiose S.R.A.A.-cortex, comme le montrent les études électroencéphalographiques ?

Cette pathogéniee est très complexe. Le diencéphale tient certainement le rôle « clef » car il est le régulateur de l'encéphale et un carrefour neuro-humoral, et il contrôle tous les stimuli qui viennent de la périphérie et tous les ordres qui partent du cortex.

Chez les sujets atteints de delirium tremens, les afférences nociceptives périphériques et centrales maintiennent un état de veille pathologique et d'ailleurs, sous l'effet de fortes doses de neuroleptiques, les malades restent toujours conscients.

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1.

Mme G..., âgée de 41 ans, entre dans le service en état delirium tremens, après sevrage et mauvaise nutrition (signes de gastrite éthylique ; gastrectomie il y a quatre ans pour ulcus). Présente une température à 39°,8, un délire confuso-onirique, de l'agitation, des tremblements, une sitiophobie et une sudation importante ; pas d'oligurie, mais des vomissements bilieux, une douleur épigastrique, une dyspnée d'effort et des palpitations. A l'examen : hépatomégalie avec hépaltagie, rotuliens faibles, achiléens abolis ; pas de douleurs à la pression des masses musculaires.

Azotémie à 0,48 g par litre.

Est traitée dès le début par :

Largactil - Phénergan, 400 mg par 24 heures.

Bécozyme, 300 mg par 24 heures, laroscorbine.

Pénicilline, 2 millions, et analeptiques cardio-vasculaires.

La température chute à 37°,8 en un jour, et se maintient à 38° les trois jours suivants, puis chute à 37°,2.

Amélioration rapide des autres symptômes, mais à sa sortie du delirium, présente un abcès de la fesse droite et une légère atrophie des mollets avec abolition des achiléens, et hyperesthésie cutanée à la piqûre. Par ailleurs, a présenté, au cours de son hospitalisation, un infiltrat pulmonaire labile à droite, disparu en quinze jours.

OBSERVATION 2.

M. G..., 56 ans, charcutier, entre dans le service en état de prédelirium consécutif à un traumatisme crânien et à un sevrage depuis 48 heures. Malade hypertendu, avec insuffisance aortique (T.A. : 21/11), aorte palpable au niveau du creux sus-sternal, rythme à trois temps à la pointe. A son entrée, la température est à 38°,5, les tremblements sont généralisés, mais ne présente ni agitation, ni hallucination. Plaie de la voûte palatine, hématome du cuir chevelu, couperose faciale très marquée. L'éthylisme est très important (2 à 3 litres de vin par jour) ; l'hépatomégalie est manifeste, la rate percutable sur trois travers de doigt, et, en outre, présence d'un sub-ictère conjonctival.

Les réflexes sont vifs. Les examens de laboratoire montrent une azotémie à 0,45 gramme par litre, une glycémie normale, un cholestérol total à 1,70 gramme par litre et estérifié à 1 gramme, le rapport étant à 0,58. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés.

Devant ce tableau, on traite le malade par :

Curéthyl, 100 ml par 24 heures ;

Glutamag, 4 ampoules par 24 heures ;

Robapharm, 4 ml par 24 heures.

Le lendemain : chute de la température à 37°,5 ; mais le jour suivant, delirium tremens évident, avec agitation, tremblements, délire confuso-onirique et température à 39°. On traite alors par :

Largactil-Phénergan, 200 mg par 24 heures.

Malgré ce traitement, le delirium s'aggrave et le malade meurt dans l'hyperthermie à 41°.

Cette observation nous montre un cas gravissime, chez un malade dont l'état général était très mauvais. Le traitement par neuroleptiques a été très prudent, vu l'état cardio-vasculaire du malade. La mort est imputable au delirium tremens, mais le traitement, peut-être légèrement insuffisant, a surtout été tardif.

OBSERVATION 3.

M. K... Yves, 49 ans, entre dans le service dans un état comateux, mêlant des signes de cirrhose, de coma hépatique (ictère, ascite, cachexie coma) et des signes de delirium : tremblements, hyper-sudation, agitation, hypertonie musculaire. La température, d'abord à 37°,6, s'élève rapidement à 39°, et malgré le traitement, la mort, après neuf jours de soins, semble plus imputable au coma hepatique qu'au delirium tremens.

OBSERVATION 4.

M. B..., âgé de 56 ans, d'abord hospitalisé dans le service pendant trois mois pour foyer pulmonaire à staphylocoques au niveau de la base gauche et atteinte rénale (albumine : 0,60 gramme par litre, azotémie s'étant élevée jusqu'à 2,95 grammes par litre, présence de cylindres), sort complètement guéri après un traitement par Rovamycine, puis Chloramphénicol.

Un mois après, il entre à nouveau pour delirium typique : délire confuso-onirique, zoopsie, agitation, tremblements, température à 38°,6, mais sans signes de rechute pulmonaire.

Est aussitôt traité par :

Curéthyl, 200 ml par 24 heures.
Largactil-Phénergan, 300 mg par 24 heures,

le tout reporté dans quatre ballons de 500 ml de sérum physiologique et introduit par perfusion veineuse ; on associe un traitement par antibiotiques intramusculaires.

La température tombe rapidement à 37°,4, le malade se calme, et, après trois jours de ce traitement, on réduit les doses de Largactil-Phénergan à 200 mg par 24 heures.

Deux jours après, le malade est complètement sorti de son delirium ; on poursuit pendant dix jours une cure d'entretien par Largactil, d'abord intramusculaire puis en gouttes.

Ultérieurement, nous prescrivons la vitaminothérapie. Le malade sort trois semaines après le début de son delirium, n'ayant présenté ni complications, ni séquelles. Delirium ayant bien réagi au traitement par les neuroleptiques et montrant que la vitaminothérapie ne joue qu'un rôle secondaire.

OBSERVATION 5.

M. S... André, 49 ans, éthylique notoire, entre dans le service pour dermatose au niveau de la région lombaire : prurit très intense, lésions de grattage, multiples placards érythémateux, ulcérés et sanieux. Présente une hépatomégalie, une T.A. à 13/7 et un pouls à 100 ; l'examen neurologique est négatif.

Après deux jours de sevrage hospitalier, le malade est très agité, avec délire confuso-onirique et température à 38°-39°.

L'azotémie est à 0,35 gramme par litre, la glycémie abaissée, la vitesse de sédimentation à 64-96, soit indice : 56 ; la cholestérolémie à 2 grammes par litre ; Mac Lagan : 9°,5 Vernes et Hanger +.

Est traité par :

Largactil-Phénergan, 300 mg par 24 heures,
Antibiotiques,
Robapharm,
Solucamphre,
Vitamine B.

L'agitation et le délire diminuent rapidement les jours suivants, mais la température est plus lente à descendre ; elle reste à 38° pendant quatorze jours. Par la suite, baisse en lysis, puis température oscillante au cours de la convalescence. A sa sortie, après deux mois d'hospitalisation seule l'hépatomégalie persiste

OBSERVATION 6 .

M. A... Pierre, 47 ans, docker, entre dans le service dans un état de prédelirium.

Est traité par :

Largatil-Phénergan, 50 mg intramusculaire toutes les 3 heures,
Antibiotiques.

Malgré ce traitement, le lendemain, delirium tremens avec température à 39°. La poursuite du même traitement par voie intraveineuse provoque une baisse de la température à 37°-37°,5, mais peu d'amélioration de l'agitation et du délire.

Devant ce tableau, on institue un traitement par le Viadril :

9 h. 20 : sérum physiologique avec 500 mg de Viadril et hyaluronidase en injection sous-cutanée.

15 h. 45 : glucosé isotonique, 500 ml, avec 1 gramme de Viadril en perfusion intraveineuse lente.

Ainsi, à 16 h. 15, le malade est assoupi, mais il dort mal, avec de fréquents soubresauts. On décide d'ajouter 500 mg de Viadril dans le ballon de sérum glucosé. Après une demi-heure, le malade dort bien ; on installe un tube de Mayo. Le sommeil est calme, la T.A. à 15/7.

A 18 heures : sérum physiologique sous-cutané, avec 500 mg de Viadril.

Le malade a reçu 2,50 grammes de Viadril en 24 heures. Nous n'avons pas observé d'action antithermique, et l' « endormissement » a été obtenu après une dose variant entre 1 et 2 grammes. Malgré la poursuite de ce traitement, le malade est mort dans un état d'hyperthermie.

OBSERVATION 7.

M. M... entre dans le service pour pneumonie et état sub-délirant, avec agitation et température à 38°,5. Imprégnation éthylique importante. Le premier jour, le malade est traité par antibiotiques, Largactil-Phénergan intramusculaire toutes les trois heures et analeptiques cardio-vasculaires. Le lendemain, état de delirium, souffle tubaire au niveau de l'aisselle gauche et signes de myocardite éthylique ,tachyarythmie, assourdissement des bruits cardiaques). L'hépatomégalie est très prononcée et les réflexes sont abolis.

Le traitement par Viadril, ainsi conçu, est institué :

— 500 cm³ de sérum glucosé isotonique avec 1,50 gramme de Viadril, par voie intraveineuse, à raison de 60 gouttes à la minute. Après vingt minutes, un sommeil profond est obtenu.
— Puis : 500 cm³ de sérum physiologique avec 0,50 g de Viadril et hyaluronidase par voie sous-cutanée.
— 500 cm³ de sérum glucosé isotonique par voie intraveineuse, avec 1 gramme de terramycine, quatre ampoules de Glutamag et une ampoule de Bévitine.
— Oxygène : 10 minutes toutes les heures.

Les jours suivants, les perfusions sont rythmées de la façon suivante :

— 1,500 litre de sérum physiologique, avec 1,50 gramme de Viadril par voie sous-cutanée, pour 24 heures.
— 1,500 litre de glucosé isotonique intraveineux, avec Terramycine et Glutamag.
— Viadril intraveineux injecté très lentement à la demande, suivant le sommeil obtenu par l'injection sous-cutanée.

Deux jours après, l'aggravation est manifeste, avec température à 39°, azotémie à 1,05 g/l et glycémie à 1,20 g/. La diurèse reste aux environs de 150 cm³ par 24 heures, bien que les signes de delirium aient totalement disparus sous Viadril. Le lendemain, bilatéralisation de la pneumonie et formation de phlyctènes hémorragiques sur le trajet de la saphène interne perfusée. Dans la nuit, décès dans un tableau d'hyperthermie à 40°, de tachycardie et de collapsus.

Le Viadril a eu une action spectaculaire sur les signes neuro-psychiques du delirium, mais aucune action sur la température. Le décès est-il imputable au delirium ou à l'aggravation de la pneumonie peut-être favorisée par le traitement au Viadril, avec défaillance cardiaque et collapsus. L'azotémie élevée, signe d'alarme et de mauvais pronostic, se retrouve dans cette observation.

OBSERVATION 8.

M. B... Louis, 32 ans, qui a présenté un delirium tremens il y a cinq mois, entre dans le service pour sub-ictère conjonctival et douleur au niveau de l'hypochondre droit. Ethylisme très important, jusqu'à cinq litres de vin par jour, depuis quatre ans.

A l'examen, on trouve un point vésiculaire douloureux, le foie débordant de 8 cm le rebord costal, une splénomégalie et un tremblement des extrémités. Les réflexes sont abolis. Par ailleurs, mélœna et insomnies importantes avec cauchemars. Le taux de prothrombine et le test de résistance à l'héparine sont normaux. Mac Lagan à 23° ; Vernes-Hanger : + ; protidémie à 68 g/l et 0.10 g d'albumine dans les urines.

Convalescence lente, avec persistance d'un léger tremblement pendant la

Ainsi, amélioration progressive et franche en deux jours. On trouve alors :

A ce moment, traitement par Largactil-Phénergan : 400 mg par jour ; Codtancyl : 30 mg ; antibiotiques, extraits hépatiques et vitam.nothérapie.

réserve alcaline : 50 volumes ; chlorémie normale ; natrémie, 132 milli équivalents ; kaliémie, 5,5 milli équivalents.

journée ; réflexes vifs.

Sort après deux mois d'hospitalisation, sans séquelles, et avec des tests hépatiques normaux.

OBSERVATION 9.

M. L... Fernand, 49 ans, professeur de lycée, entre dans le Service, amené par Police-Secours. Ethylique confirmé, présentant un Parkinson apparu après une encéphalite contractée à l'âge de 16 ans. Cette maladie, bien supportée au début, a été progressivement aggravée par les abus éthyliques.

A son entrée, démarche guindée, hésitante, tremblement intentionnel, bouffées confusionnelles, agitation non délirante ; pas de dysmétrie ; réflexes tendineux abolis à droite ; Babinski gauche ; hépatomégalie. T.A. : 11,5/7. Azotémie à 0.42 gramme par litre. Température à 37°.

Dès son entrée, est traité par :

Curéthyl : 40 ml par 24 heures ;
Extrait hépatique : 200 grammes par 24 heures ;
Largactil-Phénergan : 150 mg par 24 heures.

Trois jours après, crise de delirium. On institue un traitement par :

Largactil-Phénergan : 400 mg,
Extrait hépatique.
Bécozyme forte.
Glutamag,
Curéthyl.

Le jour suivant : aggravation, température à 39°,3, lymphangite du bras droit, agitation importante, obnubilation et confusion totales.

Par la suite, aggravation progressive et mort dans l'hyperthermie à 41°,2.

OBSERVATION 10.

M. A... Marius, 51 ans, entre dans un état de delirium, avec température à 38° et hépatite : Mac Lagan 69° Vernes, Hanger + + +, azotémie à 0,25 gramme par litre.

Est traité, dès son entrée, par :
Viadril,
Cortisone,
Extrait hépatique,
Curéthyl,
Antibiotiques,
Vitaminothérapie,
Analeptiques cardio-vasculaires.

Après 4.50 g de Viadril, le sommeil est léger, la température s'élève à 39°,6, la T.A. chute à 11/8. Une numération et formule pratiquée à ce moment montre :
G.R. : 4.140.000.
G.B. : 3.600.
Polynucléaires neutrophiles : 63 ; éosinophiles : 2 ; monocytes : 14, et lymphocytes : 21.

Après 10.50 g de Viadril, la température est toujours à 39°,2, mais le sommeil est calme. Dans la même journée, la température s'élève à 40°,6 et des phlyctènes hémorragiques importantes apparaissent au niveau des veines du bras perfusé. Nous décidons d'arrêter le traitement par Viadril, et de continuer par des neuroleptiques intraveineux, à raison de :
Largactil-Phénergan, 300 mg par 24 heures ;
Cortisone, 150 mg par 24 heures.

L'amélioration sera alors progressive ; après dix jours de ce traitement, le malade est complètement sorti de son délirium.

L'ionogramme, après administration de Viadril, montrait :

Réserve alcaline	40	volumes de CO^2
Natrémie	124	milli équivalents
Kaliémie	4.2	» »
Chlorémie	105	» »

Sous l'action des neuroleptiques et de la cortisone, il passait à :

Natrémie	144	milli équivalents
Kaliémie	4.75	» »
Chlorémie	95	» »

Puis, plus tardivement :

Réserve alcaline	52	volumes de CO^2
Natrémie	142	milli équivalents
Kaliémie	4.8	» »
Chlorémie	92.6	» »

La protidémie était normale au début de la convalescence.

En dehors des accidents locaux, ce malade présenta, à la fin de son délirium, une ulcération nrcrotique et sanguinolente au niveau du palais et des amygdales, avec un œdème très important au niveau du voile du palais.

L'amélioration fut rapide avec les sions locaux et les antibiotiques.

Dès l'arrêt de l'hibernation, installation d'une ascite, avec météorisme abdominale et circulation veineuse variqueuse de type porto-cave dans la région xyphoïdienne. Par la suite, apparition d'un épanchement pleural bilatéral et d'œdème des membres inférieurs. Pas d'oligurie franche au cours du syndrome hydropigène (taux le plus bas des urines à 1.500 ml), mais dyspnée paroxystique marquée. Une polyurie nette et rapide, coïncidant avec un traitement à l'A.C.T.H. amène la guérison. Les tests hépatiques étaient toujours perturbés (Mac Lagan à 65°, Vernes et Hanger : + + +). La protidémie descendit jusqu'à 65 g/l au cours de la convalescence. Après trois mois d'hospitalisation, le malade sort du service sans séquelles.

Chez ce malade, le Viadril n'a pas amené d'amélioration persistante ; les neuroleptiques ont, par la suite, guéri le malade lentement. La dépression entraînée au niveau du diencéphale par les divers traitements a entraîné des complications nécrotiques de la muqueuse buccale, peut-être favorisée par une antibiothérapie de longue durée.

OBSERVATION 11.

M. N.... âgé de 62 ans, employé dans une distillerie, avait arrêté son travail depuis quinze jours avant son entrée, et une période de sevrage semble coïncider avec cet arrêt. Il entre dans le service en état de pré-delirium et présente, en outre, une arythmie cardiaque avec pouls à 70, une T.A. à 15/7, une submatité des bases pulmonaires avec râles fins à l'auscultation et un œdème des membres inférieurs.

Le lendemain, crise de delirium, température à 39°, azotémie à 0,29 g/l et albumine : 0,30 g/l.

Il est traité par : largactil-phénergan, 200 mg par jour ; cortisone, 50 mg, et curéthyl, 100 cm³, le tout dans un litre de sérum glucosé isotonique, introduit par voie veineuse. Antibiotiques et cédilanide : 30 gouttes.

La température chute à 37°,5, mais le tableau clinique s'aggrave. L'ionogramme montre la natrémie à 148 milli équivalents, la kaliémie à 5 milli équivalents et la chlorémie à 96 milli équivalents.

Le jour suivant, état comateux, dyspnée de Cheynes-Stokes, myosis et aréflexie tendineuse, avec cutané plantaire indifférent.

Par la suite, l'état clinique reste stationnaire, mais installation d'une néphrite avec 1,20 g d'albumine, présence de pigments et de sels biliaires dans les urines, azotémie s'élevant jusqu'à 1,05 gramme par litre.

Cet état persiste pendant dix jours. A ce moment, apparition d'œdème du bras droit, d'œdèmes diffus et d'escarres multiples.

La veille du décès, signes de phlébite du membre inférieur perfusé, et la mort survient dans un tableau d'hyperthermie à 40°,8, par thrombose des vaisseaux caves vraisemblablement.

Présentant un état général mauvais, ce malade n'a pas reçu de doses massives de neuroleptiques. Les troubles trophiques ont été importants. Le décès survint par thrombose veineuse, peut-être favorisée par le largactil.

OBSERVATION 12.

M. B... Louis, 51 ans, maçon, entre dans le service en état de pré-delirium, apparu à la suite d'un traumatisme cranien.

A l'examen : hypertonie musculaire bilatérale, achiléens diminués, tremblement important généralisé. Tachycardie à 105, éclat de B 1 à l'auscultation cardiaque. T.A. : 15,5/10. Hépatomégalie, azotémie à 0,33 g/l. Vitesse de sédimentation accélérée.

Le malade est traité par : largactil-phénergan, 300 mg par 24 heures ; antibiotiques, extrait hépatique, curéthyl et réfrigération. La température chute d'abord à 36°, mais, trois jours plus tard, le delirium s'installe et la température s'élève à 39°. On augmente alors les doses de neuroleptiques jusqu'à 400 mg par 24 heures, et on associe 25 mg de cortisone par jour.

En six jours, le malade sort du delirium. La convalescence dure un mois. Vers la fin, le malade présente un clocher thermique à 39° et une tendance à la rechute. La réserpine, à raison de 4 mg, puis 3 mg par 24 heures, le tout pendant dix jours, arrête cet épisode. A sa sortie, le malade présente une atrophie optique gauche nicotino-ethylique, et passe pour cela dans un Service d'Ophtalmologie.

OBSERVATION 13.

M. C.... 48 ans, boulanger, a déjà présenté deux deliriums. Entre dans le Service, cinq ans après le dernier delirium, pour cirrhose sans ascite, mais avec abdomen ballonné et sonore, splénomégalie modérée, réflexes vifs. Imprégnation éthylique très importante, jusqu'à six litres de vin par jour. Très rapidement s'installe un état de delirium. La T.A. est à 12/8, le rythme cardiaque à 80, l'azotémie à 0,40 g/l. Par ailleurs présence d'ecchymoses cutanées multiples et diffuses.

Est immédiatement traité par : largactil-phénergan, 400 mg par 24 heures ; hydrocortisone, 50 mg ; robapharm, 12 cm³ ; bécozyme et vitamine K_1 (4 ampoules), le tout dans deux litres de glucosé isotonique. En outre, antibiotiques et transfusion de 750 cm³ de sang, car le malade est anémique à 2.900.000.

Le malade se calme rapidement, la température chute régulièrement jusqu'à 36°,5, mais, après cinq jours d'hospitalisation, une hématémèse massive tue le malade.

OBSERVATION 14.

M. D... Louis, 34 ans, infirmier, présente un delirium après un traumatisme cranien et cinq jours de sevrage hospitalier.

Dès l'apparition du delirium, est traité par Viadril. Après deux jours de traitement et une dose totale de 9,75 grammes, la température est tombée à 38°, et le malade est sorti de son delirium.

Après arrêt du traitement, reprise brutale de la température à 40°, et réapparition du delirium. Par ailleurs, râles fins disséminés dans les deux poumons, protidémie à 70 g p. 1.000, R.A. à 56 volumes, natrémie : 135 m/éq., kaliémie : 4,3 m/éq., chlorémie : 98 m/éq. Le taux de prothrombine est à 75 p. 100, le temps de coagulation à 10', et le test de tolérance à l'héparine abaissé.

Nous reprenons le traitement par Viadril, et installons une sonde duodénale, par voie nasale, pour apporter des protéolysats, du lait, et réhydrater le malade. La lymphangite de tout le membre inférieur perfusé nous oblige à poursuivre le traitement en injection sous-cutanée au niveau de l'autre membre.

A cette époque, une épistaxis importante nécessite un tamponnement nasal externe au niveau de la narine gauche. La numération globulaire est à 3.470.000 rouges et 33.600 blancs ; la formule leucocytaire montre 73 polynucléaires neutrophiles, 1 éosinophile, 5 monocytes, 11 lymphocytes et 4 cellules de Turck.

Après deux jours de traitement, et à nouveau 10 grammes de Viadril, le malade est calme, mais présente un œdème fessier très important. Nouvel arrêt du traitement. Le malade passe par des épisodes d'agitation avec délire, et des épisodes de lucidité complète. Nous décidons d'alterner toutes les trois heures une injection intramusculaire de Largactil et de Phénergan. Malgré ce traitement, trois jours après l'arrêt du Viadril, rechute du malade. Nous instituons un nouveau traitement par lyse intraveineuse et cortisone. Trois jours plus tard : taux de prothrombine à 55 p. 100, kaliémie : 4,5 m/éq., natrémie : 154 m/éq., chlorémie : 105 m/éq., protidémie à 49 g/l. Le jour suivant, la lymphangite de l'avant-bras droit perfusé oblige à l'arrêt du traitement ; l'agitation réapparaît, mais tout rentre rapidement dans l'ordre deux jours plus tard.

La convalescence est marquée par une tendance au collapsus (T.A. : 7/4) et par une éruption de type urticarien, au niveau des membres supérieurs et du thorax. Cette éruption résulte, sans doute, davantage d'un trouble vaso-moteur central, que d'une allergie médicamenteuse. Le collapsus répondra bien à un traitement prolongé par Syncortil, et ultérieurement le malade présentera des épisodes d'œdème au niveau de la face et des mains ; œdèmes apparaissant et disparaissant assez rapidement en quelques heures ou quelques jours, sans cause évidente.

Une anémie sévère à 2.500.000 récupèrera lentement. La R.A. restera longtemps aux environs de 41 volumes, l'ionogramme se normalisera plus rapidement.

OBSERVATION 15.

M. C... François, ancien marin, entre dans le Service en état d'ébriété. Le Service de garde voit le malade et prescrit 6 mg de Réserpine. Le lendemain, crise de delirium avec température à 38°,2, azotémie à 0,28 g p. 1.000. Mac Lagan : 11° Vernes et Hanger : +. La T.A. chute de 18/11 à 14/9. On institue le traitement suivant :

Deux litres de sérum glucosé isotonique, avec, dans chaque flacon : 100 mg de Largactil et de Phénergan, 50 mg de Bénerva et 3 cm³ de Robapharm. En outre, antibiotiques et deux ampoules de vitamine K_1.

En 24 heures, un calme profond est obtenu, la T.A. se maintient à 13/3, mais le malade présente du méloena. Pendant quatre jours, persistance de cet état et hypothermie progressive jusqu'à 34°,4. Seules, les agitations violentes réveillent et agitent le malade. Une hémorragie instinale très importante entraîne brutalement la mort du malade huit jours après son entrée.

OBSERVATION 16.

M. D..., manœuvre, 34 ans, ancien légionnaire, entre dans le Service en état de pré-delirium. Est aussitôt traité par 100 mg de Largactil et Phénergan intraveineux. L'agitation s'accroit les jours suivants, et, deux jours après son entrée, la crise de delirium se déclenche. Reçoit alors un traitement par neuroleptiques, à raison de 400 mg de Largactil-Phénergan par 24 heures. La température, qui était à 37°,1 depuis le début, tombe à 36°,4 ; la T.A. se maintient à 11/5.

Malgré ce traitement, agitation croissante, vomissements et, surtout, anurie, qui nous incite à arrêter momentanément la lyse.

Dans la journée, le malade meurt dans l'hyperthermie.

OBSERVATION 17.

M. L... Barthélemy, 52 ans, maçon, a déjà été hospitalisé dans le Service, il y a cinq ans, pour cirrhose avec anémie grave. Entre, actuellement, en état de delirium. La dysarthrie est très importante, les réflexes sont polycinétiques à droite, avec un clonus inépuisable du pied du même côté. Babinski bilatéral ; hypertonie du membre supérieur gauche, trimus et mydriase bilatérale. Agitation très importante, tremblements généralisés, désorientation, confusion mentale, hallucinations. Sudation très importante, température à 38°,5, tachycardie T.A. : 10/5. Le malade se souille, l'azotémie est à 0,30 g p. 1.000, et il y a 0,30 g d'albumine par litre dans les urines.

Devant ce tableau, on institue le traitement suivant pour 24 heures :

1 litre de trophysan,
1 litre de sérum glucosé isotonique, avec :
200 mg de Largactil-Phénergan,
50 mg de Cortisone,
8 ml de Robapharm,
150 mg de Bencozyme forte,
20 ml de Syncaïne.
Antibiotiques,
Extrait hépatique.

Après deux jours de traitement, le malade est moins agité ; mais persistance des hallucinations professionnelles et des zoopsies ; température à 37°,4 ; disparition du clonus du mais, mais rotulien droit toujours polycinétique, et persistance du Babinski bilatéral ; abdomen tendu, très météorisé.

Les jours suivants, le météorisme abdominal persiste, et une rétention vésicale s'installe ; la température remonte jusqu'à 38°,8 ; nous donnons alors au malade : 30 mg de Largactil-Phénergan par 24 heures ; en cinq jours, la température revient à la normale ; en huit jours, le malade redevient conscient, mais il est très prostré.

Au cours de la convalescence, la température est oscillante et présentera des clochers à 39°, mais, vraisemblablement, dus à l'infection des escarres. En effet, les complications furent très graves :

— L'abdomen resta longtemps météorisé et le malade se plaignit de douleurs au niveau du ventre.

— Après vingt jours d'hospitalisation, une cachexie progressive s'installe, et des escarres apparaissent, d'abord au niveau des veines perfusées, des fesses, de tous les points de contact.

— Malgré toutes les tentatives thérapeutiques (réalimentation rapide, trophysant, vitaminothérapie, troformone, soins locaux), les escarres s'étendent de plus en plus. La cachexie devient impressionnante ; le catabolisme des protéines est accéléré : l'azotémie monte à 0,82 gramme par litre, la protidémie baisse jusqu'à 50 mg par litre.

— Petit à petit, l'escarre fessière s'étend jusqu'au niveau de la région dorso-lombaire ; la perte de substance totale de la peau et du tissu sous-cutané met à nu les muscles de la région ; escarre profonde de la hanche gauche et escarres multiples au moindre point de contact.

— La cachexie, de plus en plus marquée, s'accompagne rapidement de fonte musculaire généralisée, mais davantage au niveau des muscles de la loge antéro-externe de la jambe gauche où l'atrophie est totale.

— Au cours de cette période, apparition d'ecchymoses sous-cutanées diffuses, avec crase sanguine normale : lacet négatif, temps de saignement : 1' 30", temps de coagulation : 5' 30".

De même, œdème des pieds et des malléoles, qui persisteront jusqu'à la fin ; œdèmes au niveau de la face dorsale des mains, capricieux, apparaissant et disparaissant d'un jour à l'autre.

— Peu de jours avant l'issue fatale, le malade a présenté un œdème palpébral au niveau de l'œil gauche, étant apparu et ayant régressé rapidement : le tout avait duré 20 minutes environ.

— Enfin, il a présenté une anémie sévère, qui ne se répara pas, malgré les transfusions, les injections de vitamine B_{12} et d'extrait hépatique.

— A son entrée : anémie hyperchrome (Hb = 60 p. 100) à 2.980.000 ; après un mois : anémie à 2.440.000, malgré le traitement, et, en outre, présence d'hématies à granulations basophiles.

De même, un polynucléose au début à 19.500 se normalisera à 8.000, mais les polynucléaires présenteront toujours des granulations marquées.

— L'état hépatique sera de plus en plus mauvais, avec un Mac Lagan ayant atteint 33° Vernes et un Hanger + +.

Le rein restera lésé : traces d'albumine après un taux s'étant élevé jusqu'à 1 gramme.

La mort est survenue après trois mois d'hospitalisation, sur un état de misère physiologique impressionnant, dans un tableau de coma et de collapsus.

OBSERVATION 18.

M. B... Pierre, 50 ans, agent de police, entre dans le Service pour hémorragie intestinale. Il présente un amaigrissement de 15 kg, apparu depuis quatre mois, un éthylisme certain. Le foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal, l'abdomen est tendu et météorisé, les réflexes sont vifs.

Après deux jours d'hospitalisation, crise de delirium : agitation, confusion mentale, logorrhée, température à 38°,8 ; persistance des hémorragies intestinales. L'azotémie est à 0,35 gramme par litre.

Le malade est traité par :

Largactil-Phénergan : 400 mg par 24 heures ;
Hydrocortisone : 75 mg par 24 heures ;
Antibiotiques ;
Analeptiques cardio-vasculaires ;
Bécozyme : 200 mg par 24 heures ;
Vitamine K_1 : 2 ampoules ;
Hémocoagulène : 2 ampoules ;
Extrait hépatique : 100 grammes.

Malgré ce traitement, le malade meurt une semaine après, dans un tableau de néphrite avec anurie et dans l'hypothermie au cours d'une hémorragie intestinale massive.

OBSERVATION 19.

M. E..., 47 ans, entre dans le Service en état de delirium. Le malade a été trépané pour blessure de guerre, il y a six ans. L'imprégnation éthylique est marquée.

Dès son entrée, le traitement suivant est institué :

Largactil-Phénergan : 200 mg par 24 heures ;
Bécozyme : 200 mg par 24 heures ;
Hydrocortisone : 100 mg par 24 heures ;
Robapharm : 12 cm^3 par 24 heures ;
Antibiotiques ;
Analeptiques cardio-vasculaires ;
Air réfrigéré.

Après dix jours, guérison clinique.

Au cours de la convalescence, le malade présente une escarre sacrée peu importante et une perte de substance nécrotique et punctiforme au niveau de la jambe gauche. Ces lésions régresseront rapidement avec les soins habituels.

Après deux mois, persistance d'un état confusionnel temporo-spatial régressant très lentement.

CONCLUSION

Le delirium tremens, épisode de l'alcoolisme chronique, est en recrudescence depuis ces dernières années. Des efforts importants sont déployés dans la lutte contre l'alcoolisme pour prévenir ce grave fléau social. Le problème du delirium tremens est tout autre. Peut-il s'expliquer par le rythme de la vie moderne, ou par le fait que les moyens thérapeutiques protègent mieux des autres manifestations de l'alcoolisme chronique ? L'éthylique présente un terrain répondant de façon particulière aux agressions extérieures et aux perturbations métaboliques et biologiques engendrées par l'alcool. Ce sont de véritables « stress » qui s'additionnent pour déclencher la crise dont le carrefour est le diencéphale. Secondairement, se développe un syndrome biologique fait essentiellement de déshydratation du secteur extra-cellulaire, avec hyperhydratation cellulaire, dont témoigne la sitiophobie, comme l'ont montré les travaux de Coirault et collaborateurs.

Le délire confuso-onirique, l'agitation, les tremblements généralisés et la température entre 38°5 et 39°5 doivent être retrouvés pour poser le diagnostic. Ceci permet d'éliminer certaines formes neuro-psychiques moins graves de l'alcoolisme chronique. Dès 1871, Magnan remarquait : « d'un côté, mortalité effroyable, d'autre part, au contraire, bénignité qui étonne ».

Lorsque la crise est déclenchée, le pronostic est fonction de la gravité des facteurs associés : atteinte cardiaque, hépatique ou rénale.

— Plus que la myocardite éthylique, les cardiopathies d'étiologie différente aggravent le pronostic.

— L'atteinte hépatique, toujours présente à des degrés variables est souvent la perte de ces malades par hémorragie terminale dans un tableau de collapsus et d'hypothermie, lorsque les signes d'hémorragie digestive sont manifestes. Le coma hépatique associé donne un tableau mixte où il est difficile de faire la part du coma et du delirium, mais où s'ajoutent deux facteurs de gravité.

— L'atteinte rénale survient en cours de crise et assombrit considérablement le pronostic. Lorsque l'azotémie s'élève et s'associe à une albuminurie plus ou moins importante, alors que la diurèse diminue, souvent jusqu'à l'anurie, il y a peu de chance de sauver le malade. C'est pourquoi il faut surveiller de très près l'état du rein et en tenir compte dans la conduite du traitement : les drogues ne s'éliminent plus, et on doit éviter un

surdosage qui aggraverait l'état du malade par intoxication médicamenteuse.

Nous continuons à soigner nos malades par les neuroleptiques pour agir sur le syndrome neuro-psychique, en association avec la cortisone qui corrige l'hypokaliémie et l'hyperhydratation cellulaire. La vitaminothérapie B ne joue peut-être pas le rôle essentiel que lui attribuait Corman, mais son action sur le terrain éthylique est évidente et elle ramène à la normale la réserve alcaline, en combattant l'acidose.

Le Viadril apporte simultanément l'effet du Largactil et de la cortisone. Son action rapide, spectaculaire sur l'agitation et le délire en réalisant un « sommeil » quasi-physiologique, rend de grands services. Il nous semble plus difficile à manier, mais il garde une indication précieuse chez les malades très agités chez lesquels on peut l'introduire par voie sous-cutanée en solution d'un gramme pour 500 cm³ de sérum physiologique et en présence de hyaluronidase. Le calme, si ce n'est le « sommeil », obtenu rapidement permet ultérieurement la poursuite du traitement par voie intra-veineuse.

D'autres thérapeutiques, comme le S.C.T.Z., semblent intéressantes et montrent l'effort des chercheurs pour arriver à améliorer les résultats. Avec l'association Largactil-Phénergan-Cortisone, en faisant abstraction des formes où la mort n'est pas directement imputable au delirium tremens, nous obtenons 18 % d'échecs, ce qui correspond aux statistiques des auteurs, qui varient de 8 % pour Kammerer à 20 % pour Cossa.

Le delirium tremens reste une maladie grave : dans les cas favorables, au cours de la convalescence il faudra guérir les troubles trophiques, améliorer le terrain par la vitaminothérapie et corriger les troubles métaboliques.

VU ET APPROUVÉ :
Le Président de Thèse,
J. BRAHIC.

VU ET APPROUVÉ :
Le Doyen,
G. MORIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Aix, le 4 avril 1960.
Le Recteur : J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

ALBA A. (D'). — Interprétations récentes de *Delirium tremens*. Phénoménologie, pathogénie et traitement. — *Minerva Med.*, 20 oct. 1958, 49, n° 84, 3936-3942. (Bibliographie.)

BLANC M. LOISEAU P., MOUTON L. et JULIEN J. — Evolution thérapeutique du delirium. — *J. Méd. Bordeaux*, mai 1959, n° 5, 593-597.

BOUDIN G., LAURAS A., SOLOMON J.-C. et SLIOSBERG R. — Le S.C.T.Z. dans le traitement du delirium tremens. — *Thérapie*, 1959, 14, n° 3, 514-520. (Bibliographie.)

CACHIM M., PERGOLA F., POTET F. et DEBESSE B. — Le traitement du delirium tremens par la réserpine. — *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, 72, n° 19-20, 597-603. (Bibliographie.)

CACHIM M. et PERGOLA F. — La réserpine dans le delirium tremens. — *Sem. Hôp. Paris*, 14 déc. 1957, 33, n° 71, 4171-4176. (Bibliographie.)

COIRAULT R., HAINAUT J., WEBER B., MISNARD J., JOUVET B. et LABORIT H. — Delirium tremens. Etude thérapeutique. Considérations biologiques et bio-électriques. — *Presse Méd.*, 2 nov. 1955, 63, n° 72, 1474-1477. (Bibliographie.)

COIRAULT R., LABORIT H., MISSENARD R., JOLIVET B., HAINAUT J. et WEBER B. — Le delirium tremens. Etude clinique, biologique et bio-électrique (rhéotome électronique). Thérapeutique neuroleptique. Justification d'un traitement par un stéroïde anesthésique : le succinate sodique de 21 hydroxy-pregnandione. — *Encéphale*, 1956, 45, n° 4, 762-770.

CRÉMIEUX A. — Conception et traitement actuel du délire aigu. — Journées Méd.-Chir. de la Timone, 1954, 149-155.

CUMMINS J.-P. et FRIEND D.G. — L'emploi de la chlorpromazine chez les alcooliques chroniques. — *Ann. J. Méd. Sc.*, mai 1954, 227, n° 5, 561-564. (Bibliogr.)

DELMAS-MARSALET P., LAFON et FAURE. — Traitement du delirium tremens par le sulfate de magnésie intraveineux. — *J. Méd. Bordeaux*, 15 mars 1942, n° 5, 205-214.

DELMAS-MARSALET P. et col. — Le succinate sodique de 21 hydroxyprégnendione (Viadril), nouveau traitement du delirium tremens. — *J. Méd. Bordeaux*, avril 1956, 133, n° 4, 356-362. (Bibliographie.)

HAINAUT J. — Delirium tremens. Etude clinique, constantes biologiques, évolution. thérapeutique (strychnine neuroleptiques cortisone, stéroïde anesthésique). — Thèse Paris, 1955, n° 1127.

HULER G. — L'anatomie pathologique du delirium tremens. — *Arch. Fr. Psychiotonie*, 1954, 192, n° 4, 356-368. (Bibliographie allemande très complète.)

KAMMERER T. et ABRINGER R. — Premiers résultats du traitement de delirium tremens par la chlorpromazine. — *Strasbourg Méd.*, juin 1954, 5, n° 6, 287-291.

KAMMENER T. et WACKENHEIM A. — Etude de l'éosinophilie sanguine dans le delirium tremens, traité par la chlorpromazine. — *Encéphale*, 1956, 45, n° 4, 754-761. (Bibliographie.)

LECOQ R. — Etude pathogénique et thérapeutique des crises de delirium et de polynévrites observées chez les alcooliques chroniques. — *Encéphale*, 1951, 40, n° 5, 403-425. (Bibliographie.)

LEREBOULLET J., VIDART L. et GASTEAU E. — Encéphalopathie de Gayet-Wernicke survenue au décours d'un delirium tremens. Guérison par la vitamine B_1 à doses massives. — *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 juil. 1955, 71, n° 21-22, 830-833.

LEREBOULLET J., PLUVIDAGE R., VIDART L., BENOÎT P. et KAPENDJI I. — Le traitement du delirium tremens par la réserpine. — *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, 72, n° 19-20, 604-605.

LEREBOULLET J. et BENOÎT P. — Le traitement du delirium tremens par la réserpine. — *Rev. Praticien*, 21 mai 1957, 7, n° 15, 1667-1670.

LEREBOULLET J., PLUVINAGE R., AMSTUTZ C. et DIMARIA R. — L'action sédative sur le delirium tremens d'un composé thiazolique dérivant de la thiamine. — *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 oct. 1958, 74, n° 28 et 29, 693-696.

MAESTRACCI P. et COSSA P. — Le traitement du delirium tremens par l'hydroxydione (Viadril). — *Marseille Méd.*, 1959, 96, n° 3, 143-155.

MURATORE R. — Les indications médicales des gangliоplégiques. — *Marseille Méd.*, 1954, 91, n° 6, 463-470.

PERROUTY P. — Encéphalopathie éthylique après delirium tremens. — *Revue Praticien*, 17 janvier 1959.

RAVINA A., PESTEL M. et ALBOUY R. — Alcoolisme aigu et delirium tremens en milieu hospitalier parisien. Considérations cliniques et thérapeutiques à propos de 40 cas récents. — *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17-24 juin 1955, 71, n° 19-20, 698-703. (Bibliographie.)

SOUTEYRAND P. — Traitement du delirium tremens. — *Marseille Méd.*, 1957, n° 6, 451-457.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.